



Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.

Yo, Rony Fernández Nuñez con cédula de identidad 603120377, en mi condición de autor del TFG titulado Respuesta de la Respuesta en el tratamiento de la agresividad en pacientes con enfermedad Mental

Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. SI ☒ NO * ☐

*En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción: _____ año (s).

Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.

Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kerwá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.

INFORMACIÓN DEL ESTUDIANTE:

Nombre Completo: Rony Fernández Nuñez

Número de Carné: 991943 Número de cédula: 603120377

Correo Electrónico: ronyfg01@gmail.com

Fecha: 17/12/19 Número de teléfono: 87064520

Nombre del Director (a) de Tesis o Tutor (a): Antonio Sambría Quirós

FIRMA ESTUDIANTE

Nota: El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad, que su contenido sea tomado como cierto. Su importancia radica en que permite abreviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declare contrario a la verdad de lo que manifiesta, puede como consecuencia, enfrentar un proceso penal por delito de perjurio, tipificado en el artículo 318 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se vea forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no sólo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Kerwá.



Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.

Yo, Alejandro Hernández Sandi, con cédula de identidad 11276 0227, en mi condición de autor del TFG titulado Respuesta de la Resistencia en el tratamiento de la agresividad en pacientes con enfermedad Mental

Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. SI ☒ NO * ☐

*En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción: _____ año (s).

Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.

Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kerwá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.

INFORMACIÓN DEL ESTUDIANTE:

Nombre Completo: Alejandro Hernández Sandi

Número de Carné: A42594 Número de cédula: 11276 0227

Correo Electrónico: Aleomark@yahoo.com

Fecha: 17/12/19 Número de teléfono: 8726 2328

Nombre del Director (a) de Tesis o Tutor (a): Antonio Sánchez Quito

Alejandro Hernández Sandi

FIRMA ESTUDIANTE

Nota: El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad, que su contenido sea tomado como cierto. Su importancia radica en que permite abreviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declare contrario a la verdad de lo que manifiesta, puede como consecuencia, enfrentar un proceso penal por delito de perjurio, tipificado en el artículo 318 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se vea forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no sólo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subirla al repositorio institucional de la Universidad de Costa Rica.

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

RESPUESTA DE LA RISPERIDONA EN EL
TRATAMIENTO DE LA AGRESIVIDAD EN PACIENTES
CON ENFERMEDAD MENTAL

Tesis sometida a la consideración de la Comisión del
Programa de Estudios de Posgrado en Especialidades
Médicas para optar al grado y título de especialista en
Psiquiatría.

DR. RONY FERNÁNDEZ NÚÑEZ
DR. ALEJANDRO HERNÁNDEZ SANDÍ

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

DEDICATORIA

A mi madre Ana el más grande ejemplo de lucha y amor en mi vida. A Jenny, quien es mi inspiración y motivación en este camino. A Thiago y al bebé que ya desde el vientre de su madre me acompaña, todo lo bueno y bendito de esta y mil vidas, se dibuja en sus sonrisas. Perdón por las horas sacrificadas de juegos. A Anita, tu ejemplo y esfuerzo han sido las bases de todo impulso que haya necesitado en mi vida. A Lisseth, por tu gran ejemplo de superación y las sonrisas compartidas. A Sonia una hermana noble y fiel, inquebrantable y resiliente.

Rony Fernández Núñez

Agradezco a Dios por bendecirnos la vida, por guiarnos a lo largo de nuestra existencia, ser el apoyo y fortaleza en aquellos momentos de dificultad y de debilidad.

Gracias a mi madre María Elena, por ser la principal promotora de mis sueños, por confiar y creer en mis expectativas, por los consejos, valores y principios que me ha inculcado.

Agradezco a nuestros docentes de la especialidad de Psiquiatría, por haber compartido sus conocimientos a lo largo de la preparación de nuestra profesión.

Alejandro Hernández Sandí.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco enormemente a todos los que me formaron en este camino de aprendizaje, en especial a los maestros: Dr. Marco Aurelio Pacheco, Dra. Myleen Madrigal, Dr. Walter Sanabria, Dr. Eduardo Chavarría, Dra. Gloria Salazar, Dra. Ivannia Salas, Dra. Susana Maradiegue, Dr. George Sáenz, Dr. Francisco Alvarado, Dra. Carla Subiros. A mi familia y a todas las personas compañeras en este camino.

Rony Fernández Núñez.

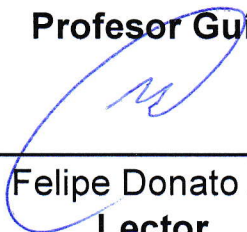
Quisiera agradecer a todos aquellos que colaboraron con mi proceso formativo en especial a los mentores: Dr. Vernor Barboza, Dra. Carla Subirós, Dr. Oscar Barquero, Dra. Ivannia Salas, Dra. Carolina Montoya, Dr. Carlos Castro, Dr. Felipe Donato, Dr. Eduardo Arias, Dr. Alberto Acuña, Dra. Patricia Orozco y Dra. Morice. A mi familia y a los pacientes que son el pilar fundamental.

Alejandro Hernández Sandí.

Esta Tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Especialidades Médicas de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de especialista en Psiquiatría.



Dr. Walter Antonio Sanabria Quirós
Profesor Guía



Dr. Felipe Donato Acuña
Lector



Dra. María Luisa Morice Caballero
Lectora



Dr. Walter Antonio Sanabria Quirós
**Director del Programa de Posgrado en Especialidades Médicas,
Especialidad en Psiquiatría.**

Dr. Rony Fernández Núñez

Dr. Alejandro Hernández Sandí
Sustentante

TABLA DE CONTENIDO

Portada	i
Dedicatoria	ii
Agradecimientos	iii
Hoja de aprobación	iv
Tabla de contenido	v
Resumen	vi
Lista de tablas	viii
Lista de figuras	x
Lista de abreviaturas	xi

RESUMEN

La conducta agresiva ha acompañado al hombre desde sus inicios, no es una condición inherente del ser humano si no que es compartida con todo el reino animal. No en todos los casos una conducta agresiva es perjudicial, autores como Ellis, en 1973 incluso hicieron la definición de “agresión positiva” cuando esta es usada como medio para la protección y supervivencia.

La agresividad tiene importancia clínica debido a que se encuentra presente en muchos pacientes con una patología mental de fondo. La aparición de la misma es causa frecuente de motivo de consulta en los servicios de emergencia con un alto impacto en los pacientes, familiares, cuidadores y servicios de salud.

La etiología de la agresividad es variada y se pueden encontrar causas orgánicas, psiquiátricas y reactivas cuyo tratamiento y manejo va a depender de su origen. Hay estructuras cerebrales involucradas en la génesis de la agresividad tal es el caso del hipotálamo, la amígdala y la corteza prefrontal, actualmente se plantea una disfunción en la neurotransmisión serotonina/dopamina en estas estructuras como causa de algunos casos de conducta agresiva como en el caso de la “agresividad impulsiva o reactiva”.

Para el manejo de la agresividad no aguda o prolongada se han utilizado diferentes familias de medicamentos dentro de los cuales se encuentran: antipsicóticos, reguladores del estado de ánimo, antidepresivos y betabloqueadores entre otros.

Es motivo de interés de esta revisión el uso y efectividad de la risperidona: un antipsicótico de segunda generación con propiedades de estabilización del sistema serotonina-dopamina que ha sido ampliamente usado en el manejo de pacientes con agresividad.

Esta práctica es apoyada por diversos estudios que han demostrado eficacia de su uso en pacientes agresivos con diagnósticos de esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, niños y adolescentes con trastornos de conducta, autismo, adultos con discapacidad intelectual y adultos mayores con demencia. Sin embargo, otros estudios han demostrado falta de eficacia en el control de la agresividad en pacientes con diagnóstico de déficit atencional con hiperactividad. También otros estudios demuestran la eficacia de asociar risperidona a prácticas como la terapia electroconvulsiva para la disminución de la agresividad.

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Numero Egresos Del Año 2018 del Hospital Nacional Psiquiátrico.....Pág. 24

Tabla 2. Causas de Agresividad.....Pág. 29

Tabla 3. División Funcional Del Complejo Amigdalino.....Pág. 35

Tabla 4. Regiones De La Corteza Prefrontal Y Resultado De La Alteración.....Pág. 37

Tabla 5. Gravedad de los síntomas en el punto final del período de placebo.
.....Pág. 62

Tabla 6. Comparación del efecto del tratamiento de la hostilidad entre grupos de estudio
individuales.Pág. 63

Tabla 7. Cambio observado en la hostilidad y la psicosis en el punto final del estudio.
.....Pág. 64

Tabla 8. Diferencias en la eficacia de Risperidona y Haloperidol en el tratamiento de pacientes con trastornos de conducta por síndrome demencial de acuerdo a los cambios en las escalas de BEHAVE-AD-K, CMAI-K, y CGI-C	Pág. 75
--	---------

Tabla 9. Comparaciones entre sujetos que reciben Risperidona y sujetos que reciben placebo en el CAS-P y CAS-T.	Pág. 84
---	---------

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Tratamiento psicofarmacológico de circuitos relacionados con violencia...Pág. 46

Figura 2. Presentación esquemática del estudio.....Pág. 74

Figura 3. Escala total de agresión infantil (CAS-P) puntajes totales a lo largo de 4 semanas en niños con agresión resistente al tratamiento y trastorno por déficit de atención / hiperactividad (TDAH) que recibieron Risperidona o placebo como aumento al tratamiento psicoestimulante.....Pág. 85

LISTA DE ABREVIATURAS

5-HT: Serotonina

AA: Antipsicóticos Atípicos.

AVC: Accidente Vascular Cerebral.

aOR: Odds Ratio Ajustados.

BEHAVE-AD: Behavioral Pathology in Alzheimer's Disease Rating Scale.

BEHAVE-ADK: Behavioral Pathology in Alzheimer's Disease Rating Scale - Korean Version.

BID: "Bis in die", dos veces al día.

BRPS: Brief Psychiatric Rating Scale

CAS-P: Children's Aggression Scale Parent.

CAS-T: Children's Aggression Scale Teacher.

CMAI: Cohen-Mansfield Agitation Inventory.

CMAI-K: Cohen-Mansfield Agitation Inventory - Korean Version.

CGI: Clinical Global Impression.

CGI-C: Clinical Global Impression of Change.

CGI-I: Clinical Global Impression of Improvement.

CGI-S: Clinical Global Impression of Severity.

ECG: Electroencefalograma.

FDA: Food and Drug Administration.

GABA: Ácido Gamma-Aminobutírico.

ISRS: Inhibidores Selectivos De La Recaptura De La Serotonina.

LSD: Dietilamida de Ácido Lisérgico.

MAO: Monoaminoxidasa.

MOAS: Modified Overt Aggression Scale.

N-CBRF: Conduct problem Subscale of the Nisonger Child Behavior Rating Form.

OAS: Overt Aggression Scale.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

PANNS: Positive and Negative Syndrome Scale.

PET: Tomografía por Emisión de Positrones

SEP: Síntomas Extrapiramidales.

SNC: Sistema Nervioso Centra

TEC: Terapia Electroconvulsiva.

TDH: Trastorno de Déficit Atencional con Hiperactividad.

TQ: Teacher Questionnaire.

VABS: Vineland Adaptive Behavior Scale.

• ÍNDICE.....	1
• CAPÍTULO I.....	3
1. INTRODUCCIÓN	3
• CAPÍTULO II.....	8
2.1 ANTECEDENTES, JUSTIFICACIÓN E IMPORTANCIA DEL PROBLEMA	8
2.2 DEFINICIÓN Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	10
2.3 OBJETIVO GENERAL	10
2.4 OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	10
• CAPÍTULO III.....	11
3.1 METODOLOGÍA, MATERIALES Y MÉTODOS.	11
• CAPÍTULO IV.....	12
MARCO TEÓRICO	12
4.1 ANTECEDENTES.....	12
4.2 DEFINICIÓN DE AGRESIVIDAD	15
4.3 TIPOLOGÍA DE LA AGRESIVIDAD.....	18
4.4 EPIDEMIOLOGÍA.....	23
4.5 FACTORES QUE INTERVIENEN EN LA ETIOLOGIA DE LA AGRESIVIDAD	24

4.6 NEUROBIOLOGIA DE LA AGRESIVIDAD.....	30
4.7 NEUROTRANSMISORES RELACIONADOS CON LA CONDUCTA	
AGRESIVA.....	38
• CAPITULO V.....	44
5.1 MANEJO FARMACOLOGICO DE LA CONDUCTA AGRESIVA	
CRONICA.....	44
5.2 MECANISMO DE ACCION FARMACOLOGICO DE LA RISPERIDONA	
.....	56
5.3 EFICACIA EN LA RESPUESTA A LA RISPERIDONA	58
5.4 EFICACIA EN LA RESPUESTA A LA RISPERIDONA COMBINADO	
CON TEC PARA EL MANEJO DE AGRESIVIDAD.....	86
5.5 EVENTOS ADVERSOS SEVEROS DEL USO DE RISPERIDONA.....	89
• CAPITULO VI.....	96
6.1 CONCLUSIONES.....	96
BIBLIOGRAFÍA.....	101

CAPÍTULO I

1. INTRODUCCIÓN

Desde su surgimiento en la historia de la medicina y de la psiquiatría, los antipsicóticos, también conocidos como neurolepticos han sido de amplio uso en los pacientes con enfermedades mentales identificados por síntomas psicóticos, agresión, irritabilidad, impulsividad, excitación, estereotipias y tics. No obstante, los medicamentos antipsicóticos también se han utilizado ampliamente para tratar condiciones distintas de los trastornos psicóticos, especialmente entre los individuos con discapacidad intelectual como los portadores de retraso mental, trastornos del espectro autista, síndromes demenciales y trastornos afectivos (1).

La agresividad se define como un comportamiento que es destructivo para uno mismo, para terceros, para el medio o bienes materiales. La agresión puede ser premeditada; puede estar fundada en una condición médica de base tal como toxicidad, retirada abrupta de medicamentos, infecciones, anormalidades metabólicas; o puede ser de carácter impulsivo, llevado a cabo sin reflexión o consideración de las consecuencias. La posibilidad de un comportamiento agresivo puede verse aumentado por la sobre estimulación, el estrés o la frustración. Estos últimos factores muy comunes en la población con deficiencias intelectuales (2).

En los adultos, el tener una conducta agresiva (la cual para efectos de esta tesis le seguiremos refiriendo como la agresividad), da como resultado una alta utilización de los servicios de emergencia psiquiátricos, que representan el 26% de los pacientes consecutivos atendidos en una sala de emergencias psiquiátricas de la universidad (3). La agresividad y la agitación resultan en un riesgo significativo de ataques y lesiones personales, de los cuidadores y del personal médico tratante, además de causar angustia a los cuidadores (3).

Dada la falta de mayores datos para apoyar el uso de fármacos psicotrópicos, específicamente antipsicóticos, entre los individuos con retraso mental, esta tendencia es motivo de preocupación en la comunidad médica, debido a que en los individuos con retraso mental a menudo se prescriben fármacos antipsicóticos por razones distintas del tratamiento de las características psicóticas (1). Además en poblaciones menores de edad, como los trastornos del comportamiento en niños y adolescentes con retraso mental y discapacidades del desarrollo, son a menudo un desafío diagnóstico y terapéutico (4).

De los antipsicóticos, el agente usualmente empleado como terapéutica de primera línea, el haloperidol, es el más estudiado. La eficacia del haloperidol se ha demostrado tanto en estudios a corto como a largo plazo. Sin embargo, el principal problema de salud pública con el haloperidol y otros neurolépticos

convencionales ha sido la aparición de Síntomas Extrapiramidales (SEP) relacionados con el uso a largo plazo. El riesgo de Síntomas Extrapiramidales relacionados con neurolépticos ha llevado a la búsqueda de otros tratamientos, incluyendo los neurolépticos "atípicos" (5).

Durante la última década, se han comercializado algunos neurolépticos atípicos con un riesgo supuestamente menor de Síntomas Extrapiramidales, a saber, olanzapina, quetiapina, ziprasidona y risperidona. Los antipsicóticos atípicos (AA) han reemplazado en gran parte a los antipsicóticos convencionales, en parte porque se cree que causan menos Síntomas Extrapiramidales que los agentes convencionales (5).

En un estudio de pacientes coreanos ancianos, el uso o implementación de la risperidona tuvo un mejor perfil de eficacia que el haloperidol en el tratamiento de los síntomas de comportamiento y psicológicos en la demencia en una población con enfermedad de Alzheimer, demencia vascular o mixta. Se concluyó que ambos fármacos pueden aplicarse con relativa seguridad a una dosis de menos de 1 mg / día. La risperidona se asoció con menos efectos extrapiramidales que el haloperidol y, por lo tanto, fue mejor tolerada. En una población de pacientes que es particularmente vulnerable a los efectos secundarios de los fármacos antipsicóticos como los pacientes en los extremos

de la vida, la risperidona sería preferida sobre el haloperidol según se concluyó en los resultados de Suh et al (6).

Se ha documentado como en poblaciones con limitaciones cognitivas como las portadoras de síndromes demenciales el uso de la risperidona mejoró significativamente los síntomas de psicosis y del comportamiento agresivo en pacientes gravemente enfermos (7,8). Así como también se registró que su uso en modelos experimentales animales ha logrado disminuir la frecuencia e intensidad de los ataques a otros individuos de la misma especie (9).

También se ha descrito como la risperidona reduce la aparición de comportamientos agresivos en adolescentes con retraso mental leve que fueron hospitalizados por trastorno de comportamiento agresivo resistente a tratamientos y con buena tolerancia (10), así como en otros trastornos psiquiátricos sin limitaciones intelectuales, como en jóvenes con episodios maníacos que presentan cuadros de agresividad (11) y en niños con autismo acompañados de graves problemas de conducta (12).

Mediante el entendimiento de los mecanismos que propician el comportamiento agresivo y la forma en que los medicamentos que ayudan a controlar estas alteraciones funcionan, se puede determinar cuáles acciones pueden prevenir

la aparición de las conductas que intentan dañar a otros, al medio o así mismo, cuál es la razón de que en un paciente específico aparezca la agresividad, cuál es la mejor forma de resolver la sintomatología y cuál es la expectativa y el pronóstico en cada caso particular.

CAPÍTULO II

2.1 ANTECEDENTES, JUSTIFICACIÓN E IMPORTANCIA DEL PROBLEMA

La agresividad se ha definido por NICE en 2005, como el deseo o voluntad de hacer un daño, expresado conductual o verbalmente y esta acción es ajena a si se produce o no daño físico (13). Así mismo, la WHO ha definido la conducta violenta como la intención de usar fuerza física o poder, amenazando o ejerciéndola, contra uno mismo, otra persona o un grupo de personas y de su resultado se deriva un daño que puede ser una lesión, muerte, daño psicológico, trastornos del desarrollo o privación (14). La agresión derivada de una conducta violenta no es una patología por sí misma, pero si es un síntoma que denota alguna descompensación en pacientes portadores de enfermedades mentales mayores (15).

El manejo de conducta agitada o violenta constituye cerca del 10% de las intervenciones realizadas en un servicio de emergencias (15). Las distintas guías de manejo de la conducta agresiva incluyen diversas técnicas como la contención verbal, sujeciones/restricciones físicas y medicación, si el individuo acepta se indica la medicación por vía oral y si no colabora se puede ensayar la medicación intramuscular (13).

De los medicamentos más usados para manejo de la agresividad de forma no aguda en los pacientes se tiene la risperidona, el cual es antipsicótico de segunda generación, sus efectos farmacológicos principales son el bloqueo de los receptores de serotonina 5-HT₂ y el antagonismo con la dopamina D₂ (16), la transmisión dopaminérgica es el evento que se produce la reducción de la hiperestimulación dada por esta debido a ello se indica que los antipsicóticos atípicos tienen un efecto que reduce la agresividad.

Son numerosos los análisis que han citado como se usa la risperidona para tratar la conducta agresiva en distintos cuadros de enfermedad mental, que comparten en común una conducta violenta, tales como el autismo (17), demencia (18), trastorno afectivo bipolar (11), discapacidades intelectuales (1) y psicosis (8). Así, como son varios los estudios que documenta la literatura sobre sus efectos adversos (17).

Por lo tanto, al ser un medicamento del cual hay bastante conocimiento a su alrededor, ampliamente usado en las distintas patologías y control de síntomas, es de importancia mantenerse al día con la información actualizada y sistematizada sobre el medicamento y las guías internacionales para el manejo de conductas agresivas en los pacientes.

2.2 DEFINICIÓN Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

- ¿La respuesta al uso de la risperidona es una terapia farmacológica eficaz para el manejo de agresividad no aguda en pacientes con enfermedad mental?

2.3 OBJETIVO GENERAL

- Determinar la respuesta al uso de la risperidona para el tratamiento de la agresividad no aguda en el paciente con trastornos mentales y del comportamiento.

2.4 OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Conceptualizar las características clínicas de la agresividad como síntoma en los trastornos mentales y del comportamiento.
- Trazar los factores que intervienen en la etiología de la agresividad.
- Detallar el mecanismo de acción farmacológico de la risperidona.
- Evaluar la respuesta del uso de risperidona en monoterapia o politerapia.

CAPÍTULO III

3.1 METODOLOGÍA, MATERIALES Y MÉTODOS.

El propósito de esta revisión es el estudio de la literatura en relación con el uso de la risperidona como tratamiento para la agresividad, así como el análisis de los resultados obtenidos. Para este objetivo se realizó una búsqueda con el método MeSH para recolección de datos haciendo énfasis en las palabras clave.

La técnica utilizada para la recolección de la información es la exploración documental, los instrumentos utilizados son los resúmenes que se utilizaron para estructurar la documentación de una manera ordenada.

Para la realización de la investigación se utilizó la técnica de observación de fuentes bibliográficas, ya que se revisaron artículos científicos en las distintas bases de datos consultadas en internet como: PubMed, Elsevier, BINASSS, Scielo, British Journal of Psychiatry, The Cochrane Library. La selección de artículos se realizó mediante la técnica de lectura, discusión y resultados obtenidos.

CAPITULO IV

MARCO TEÓRICO

4.1 ANTECEDENTES

Desde la historia de la humanidad existe el comportamiento agresivo, y no es una condición exclusiva de la especie humana, sino que es compartida con otras especies del reino animal, lo que lleva a pensar en un componente interno que viene desde la naturaleza misma del hombre (19). Hoy en día la agresividad no es vista como una entidad clínica como tal, más bien se encuentra presente como síntoma en muchas enfermedades mentales (20).

A lo largo del tiempo se ha analizado el comportamiento agresivo desde varios enfoques, dentro del punto de vista psicoanalítico, Sigmund Freud empieza a pensar en las vivencias de sus pacientes relacionadas con el masoquismo y su contraparte el sadismo y el narcisismo, esto lo lleva a observar la existencia de tendencias agresivas con la energía libidinal y a sugerir la existencia de un instinto de muerte que conduce al ser humano a la destrucción (21).

Por otro lado, hay que destacar que la naturaleza propia de las conductas agresivas es bastante desconocida. Es evidente que el desarrollo de los comportamientos violentos posee una génesis multifactorial, donde se

involucran factores ambientales, de predisposición hereditaria y neurobiológicos (20). Circunstancias ambientales desfavorables en vivienda, drogadicción, pobreza, accesibilidad a las armas, entre otras, pueden crear una sociedad violenta (20).

Dentro del arsenal terapéutico con el que se cuenta actualmente para el tratamiento de la agresividad prolongada se encuentra la risperidona (22). Este medicamento es un neuroléptico de los llamados de segunda generación y se utiliza en cuadros de agresividad no aguda o prolongada en su presentación vía oral (23).

El desarrollo de la risperidona se dio motivado por el deseo de utilizar la actividad de compuestos serotoninérgicos como moduladores de los efectos inducidos por los compuestos dopaminérgicos (23).

Diez años antes de que se empezara a utilizar la clozapina en los EE.UU., la compañía farmacéutica Janssen analizaba el uso de los compuestos serotoninérgicos en patologías como la Esquizofrenia (23).

Los ensayos clínicos de la risperidona se empezaron a realizar en 1986 y ya para el año 1994 fue aprobada por la FDA para su uso en los Estados Unidos (23). La risperidona ganó terreno rápidamente en la práctica clínica en

Norteamérica debido principalmente a las teorías que consideraban la potenciación 5-HT₂ del antagonismo D₂ como el mecanismo principal que le confería propiedades “atípicas” así como una disminución en la aparición de Síntomas Extrapiramidales y además de una mayor eficacia que la que se tenía con altas dosis de haloperidol (23).

La risperidona tiene uso aprobado por la FDA para el tratamiento de los trastornos psicóticos (23), en la manía aguda (23), en casos de autismo “acompañado de berrinches graves, agresividad o comportamiento autolesivo” (23).

En el Hospital Nacional Psiquiátrico Manuel Antonio Chapuí y Torres de Costa Rica, existe un estudio preliminar del uso de risperidona hecho por el doctor Alejandro Ramírez en su trabajo final de graduación para optar por el grado de especialista, llamado “Caracterización del uso de risperidona en la población menor de 18 años atendida en el Hospital Nacional Psiquiátrico durante el año 2008” (24).

Ramírez concluyó que “efectivamente existe un uso extenso del fármaco risperidona en la población entre los 4 y 17 años de edad que consultan en el

Hospital Nacional Psiquiátrico, y que existe un predominio de prescripción hacia la población masculina y en edad escolar” (24).

Además, Ramírez encontró que el grupo de diagnósticos más frecuentes, en los cuales se administra, fueron los diferentes grados de retraso mental y trastornos generalizados del desarrollo.

4.2 DEFINICIÓN DE AGRESIVIDAD

El comportamiento agresivo no es una condición propia del ser humano, se encuentra presente en todo el reino animal (19). Es además un fenómeno multidimensional y multifactorial que puede manifestarse en el plano emocional, físico, relaciones interpersonales, interacciones sociales y cognitivo del ser humano (19).

Sin embargo hay elementos que se encuentran presentes en la mayoría de las conductas agresivas como: la intencionalidad, las consecuencias aversivas y la gran variedad de formas en que puede expresarse (19).

Debido a su etiología multifactorial y las diferentes formas de presentación no existe una definición consensuada de agresividad, la OMS define el

comportamiento violento como “el uso deliberado de la fuerza física o el poder, ya sea en grado de amenaza o efectivo, contra uno mismo, otra persona o un grupo o comunidad, que cause o tenga muchas probabilidades de causar lesiones, muerte, daños psicológicos, trastornos del desarrollo o privaciones” (25). En esta definición nuevamente queda de manifiesto las 3 características presentes en la mayoría de comportamientos agresivos: la intencionalidad de hacer daño, las consecuencias para sí mismo o para terceros, así como sus diferentes formas de presentación.

En el año 1939 Dollard et al., definieron la agresividad como “conducta cuyo objetivo es dañar a una persona o a otro objeto” (19). Para estos autores es fundamental el objetivo o finalidad de hacer daño. Bandura en 1972 definió la agresividad como “conducta adquirida controlada por reforzadores, la cual es perjudicial y destructiva” (19). Como nuevo elemento aparece en esta definición la presencia de “reforzadores” de este comportamiento o conducta.

Serrano en 1998, habla de la intencionalidad del comportamiento agresivo y la define como “conducta intencional que puede causar daño físico o psicológico”(19). En esta definición ya se empieza a hablar de daño psicológico como consecuencia de conducta agresiva. La Real Academia Española en el año 2001 definió agresión como “ataque o acto violento que causa daño”.

En el manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales DSM-V y el reciente CIE-11 el comportamiento agresivo es comprendido como un síntoma inespecífico que puede estar presente en diversas patologías mentales (26) (27).

Para efectos de este trabajo y según la bibliografía estudiada entenderemos la agresividad como un comportamiento que es destructivo para uno mismo, para terceros o para el medio o bienes materiales. Este puede ser premeditado; puede estar fundado en una condición médica de base tal como toxicidad, retirada abrupta de medicamentos, infecciones, anormalidades metabólicas; o puede ser de carácter impulsivo, llevado a cabo sin reflexión o consideración de las consecuencias (28).

En esta revisión bibliográfica será objeto de estudio la agresividad que se presenta como síntoma de patologías clínicas que con frecuencia muestra una forma más crónica o predecible por su condición clínica. Dentro de estas patologías se encuentran la esquizofrenia, el retraso mental, el trastorno del espectro autista, cuadros de manía, en donde la risperidona se ha utilizado como tratamiento de mantenimiento para evitar o disminuir conductas agresivas. Además enfocar el estudio en este tipo de pacientes va más acorde a como se entiende la agresividad en el DSM-V y el CIE-11, donde es

comprendida como un síntoma inespecífico que puede estar presente en varias condiciones clínicas (26) (27).

4.3 TIPOLOGÍA DE LA AGRESIVIDAD

Según Liu, 2004 debido a la etiología múltiple de la conducta agresiva en la cual se combinan factores fisiológicos y mentales las formas de presentación van a ser variadas (19).

A lo largo del tiempo se han propuesto diferentes clasificaciones de la conducta agresiva (19). Para efectos de esta revisión se tomaran en cuenta los tipos de agresión que se encuentran presentes de forma frecuente en los pacientes con condiciones mentales específicas como lo son pacientes con autismo, retraso mental, demencias, esquizofrenia, trastorno afectivo bipolar, trastornos mentales orgánicos de diversa etiología que genere este tipo de conductas (26,29).

Siendo las más frecuentes dentro de este grupo de patologías mentales (29), la agresión física, verbal, la directa o abierta, la hostil, la instrumental, la emocional, la reactiva, la inducida por el miedo, la inducida por irritabilidad, la territorial, la destructiva, la sexual y la predatoria (19).

Para Buss, 1961 et al. la agresión física se define como “ataque a un organismo mediante armas o elementos corporales, con conductas motoras y acciones físicas, el cual implica daños corporales” y la agresión verbal como “respuesta oral que resulta nociva para el otro, a través de insultos o comentarios de amenaza o rechazo” (19). Ambos tipos de presentación muy frecuentes en pacientes con patologías mentales de diversa etiología (26,29).

Buss et al., también definieron la agresión directa o abierta como “confrontación abierta entre el agresor y la víctima, mediante ataques físicos, rechazo, amenazas verbales, destrucción de la propiedad y comportamiento autolesivo” (19). Este tipo de comportamiento agresivo se puede observar de forma muy frecuente en los trastornos de la personalidad de tipo limítrofe (26,29).

Autores como Feshbach 1970; Atkins, Stoff, Osborne y Brown 1993 et al., definieron el comportamiento agresivo hostil como “acción intencional encaminada a causar un impacto negativo sobre otro, por el mero hecho de dañarle, sin la expectativa de obtener ningún beneficio material” (19). Denotando en la anterior definición un componente impulsivo y ningún tipo de proceso cognitivo de freno de la conducta agresiva.

Feshbach et al., definieron la agresión instrumental como “acción intencional de dañar por la que el agresor obtiene un objetivo: ventaja o recompensa, social o material, no relacionada con el malestar de la víctima” y la emocional como “agresión de naturaleza fundamentalmente emocional generada no por un estresor externo, sino por el afecto negativo que dicho estresor activa, produciendo ira y tendencias agresivas” (19). La agresión instrumental es para estos autores una acción premeditada cuyo objetivo primordial es obtener una recompensa y no el daño producido a la víctima y la emocional como una respuesta a un estresor externo.

La agresión reactiva (afectiva, impulsiva, defensiva, incontrolada) fue definida por Dodge y Coie et al, como “reacción defensiva ante un estímulo percibido como amenazante o provocador (agresión física o verbal), acompañada de alguna forma visible de explosión de ira (gestos faciales o verbalizaciones de enfado). Respuesta impetuosa, descontrolada, cargada emocionalmente sin evaluación cognitiva de la situación”(19).

Dodge y Coie et al, definieron la agresión proactiva (predatoria, instrumental, ofensiva, controlada, en frío) como “conducta aversiva y no provocada, sino deliberada, controlada, propositiva, no mediada por la emoción, dirigida a influenciar, controlar, dominar o coaccionar a otra persona” (19).

En 1968 Mayer, definió tipos de agresividad basándose en el estímulo excitador que provoca las mismas, entre estas definiciones de Mayer tenemos; la agresividad inducida por el miedo “por el confinamiento o acorralamiento y la incapacidad de escapar”, la agresividad inducida por la irritabilidad “por la presencia de cualquier organismo atacable en el medio, y reforzada por la frustración, la privación o el dolor”(19).

En 1980 Wilson basándose en la función que desempeña la conducta agresiva definió la agresión sexual “para establecer contacto sexual”, predatoria “para obtener objetos”, la agresión territorial “para defender el territorio” (19).

Mosby en 1994 define la agresividad constructiva y agresividad destructiva siendo la primera un “acto o declaración en respuesta a una amenaza para protegerse de la misma” y la agresividad destructiva como “acto de hostilidad hacia un objeto u otra persona, innecesario para la autoprotección-autoconservación” (19).

Una clasificación muy conocida del comportamiento agresivo es la que hace Alcázar et al., en el 2011, en donde la divide en agresión de tipo instrumental y de tipo impulsivo, la primera es premeditada y en busca de un objetivo específico y la segunda la define como una reacción en “caliente” cuando un

estímulo es percibido como provocativo o amenazante (30). Esta clasificación anterior es de suma importancia porque los mecanismos que generan la conducta agresiva instrumental parecen ser diferentes a los que generan la de tipo impulsiva como se explica más adelante.

Para Sthal 2013, la agresividad de tipo impulsiva puede reflejar “una hipersensibilidad emocional y una percepción exagerada de las amenazas, lo que puede ir ligado a un desequilibrio entre los controles inhibidores corticales de arriba-abajo y los impulsos límbicos de abajo-arriba” (31).

Precisamente para la medición de la severidad de un episodio agresivo se utiliza la escala de agresividad manifiesta por sus siglas en ingles OAS que tiene en sus componentes varios tipos de agresividad tales como: agresividad verbal, y hacia objetos, autoagresión y agresión física hacia otros. Mientras más tipos de agresividad estén presentes en un episodio más alto puntuara en dicha escala y mayor es la gravedad del episodio (32).

4.4 EPIDEMIOLOGÍA

Según cifras del Banco Mundial se calcula que los trastornos mentales y neurológicos representan un 12 % del costo por enfermedades médicas y según datos de la OMS constituyen un 20% (33).

En los adultos, la agresión da como resultado una alta utilización de los servicios de emergencia psiquiátricos, que representan el 26% de los pacientes consecutivos atendidos en una sala de emergencias psiquiátricas de la universidad(34). La agresión y la agitación resultan en un riesgo significativo de actitud violenta y lesiones personales, de los cuidadores y del personal médico tratante, además de causar angustia a los cuidadores(34).

En Costa Rica según la base de datos de registros médicos del Hospital Nacional Psiquiátrico del año 2018 en el total de egresos hospitalarios se registraron los siguientes números de casos; Esquizofrenia 1146 casos, Trastorno Afectivo Bipolar 224 casos, Autismo 22 casos, Retardo Mental 180 casos, Trastornos de Conducta 44 casos, Demencias 129 casos, Trastorno limítrofe de la personalidad 108 casos. Todas estas patologías son de vital interés en este estudio debido a que cursan generalmente con sintomatología agresiva o esta misma provoco el internamiento, lo que implica que en el año 2018 un total de 1853 pacientes requirieron hospitalización y tratamiento para el manejo de su sintomatología.

Tabla 1. Numero egresos del año 2018 del Hospital Nacional Psiquiátrico.

<i>Diagnóstico</i>	<i>Número de casos</i>
Esquizofrenia	1146
Trastorno Bipolar	224
Retraso Mental	180
Demencias	129
Trastorno Limítrofe	108
Trastorno de Conducta	44
Autismo	22
Total	1853

Fuente: Registros médicos Hospital Nacional Psiquiátrico

4.5 FACTORES QUE INTERVIENEN EN LA ETIOLOGIA DE LA AGRESIVIDAD

La agresión puede ser premeditada; puede estar fundada en una condición médica de base tal como toxicidad, retirada abrupta de medicamentos, infecciones, anormalidades metabólicas; o puede ser de carácter impulsivo, llevado a cabo sin reflexión o consideración de las consecuencias (2).

La etiología de la conducta violenta es multifactorial, una división etiológica funcional es la que divide su origen con el objetivo de establecer una causa y un tratamiento orientado a la misma. Esta división establece 3 grupos: patologías orgánicas, psiquiátricas y situacional o reactiva (35).

Según esta clasificación etiológica las patologías orgánicas se dividen en: enfermedades sistémicas que afectan el sistema nervioso central, las primarias del sistema nervioso central y por ultimo las causas toxicas, estas últimas pueden ser producto de fármacos o sustancias (35).

Dentro de las enfermedades sistémicas que afectan al sistema nervioso central se encuentran: la hipoglicemia, la hipoxia, la uremia, las enfermedades endocrinas, enfermedades metabólicas (Wilson, Porfiria, entre muchas otras), las intoxicaciones (plomo, cobre etc.) e infecciones (35). Muchas veces el cuadro de agresividad secundario a enfermedades sistémicas es de presentación aguda y no se resolverá hasta tratar la causa subyacente (36).

En el grupo de las patologías primarias del sistema nervioso central se encuentran: encefalopatías, traumatismos, alteraciones del riego sanguíneo, tumores, epilepsia temporal e hidrocefalia normotensiva (35). Un detallado examen físico en búsqueda de síntomas y signos neurológicos como ataxia,

apraxia, amnesia, afasia y signos de lateralización es necesario en la evaluación de un paciente agitado siempre y cuando sea posible realizarlo (35).

Dentro de las causas tóxicas encontramos las que se producen por intoxicación o retirada abrupta de fármacos y las que se producen por consumo de sustancias (35). Dentro de estos se encuentran: los fármacos anticolinérgicos, anti parkinsonianos, simpaticomiméticos, broncodilatadores, cortico esteroides, litio, digitálicos, que pueden causar conductas agresivas tras su administración (35). Tanto la intoxicación como la retirada abrupta de benzodiacepinas podría originar conducta violenta (35). Todos los anteriores medicamentos son de prescripción frecuente en los centros de salud y farmacias privadas, debido a esto es importante interrogar acerca de los medicamentos que usa el paciente, así como preguntar si se le añadió un nuevo fármaco recientemente o si se le suspendió algún medicamento en un tiempo cercano a la administración del mismo (35).

El consumo de sustancias ilícitas como alcohol, opiáceos, alucinógenos (LSD, cannabis), estimulantes (cocaína, anfetaminas) puede generar conductas agresivas (35). Por lo anterior se hace necesario interrogar acerca del uso de sustancias y realizar una evaluación de la presencia de tóxicos en sangre y orina del paciente (35). El paciente agresivo por causa de consumo de

sustancias muchas veces requerirá un manejo más agudo y con frecuencia el uso de medicación parenteral para su control (35).

Dentro de las causas psiquiátricas de conducta agresiva encontramos patologías como: Esquizofrenia, Trastorno Afectivo Bipolar, Demencias, Retraso Mental, Autismo, Trastornos de la Personalidad Limítrofe, Antisocial, Histriónico y Trastornos Disociativos (35). Precisamente en este grupo de patologías es en donde la risperidona se ha utilizado de forma frecuente en el tratamiento de la agresividad prolongada (23).

Causas reactivas de conducta agresiva pueden aparecer en situaciones de conflicto familiar, catástrofes, reacciones de pánico, pérdida afectiva importante, frustraciones (35). El manejo del comportamiento agresivo secundario a situaciones reactivas es de presentación aguda y la elección entre la medicación oral o parenteral depende del grado de severidad del cuadro (35).

Para establecer el manejo adecuado de un paciente agresivo se debe valorar primeramente el grado de agresividad que presenta la persona, se debe determinar si estamos en frente de un cuadro de agitación leve-moderada en cuyo caso se puede manejar con contención verbal y tratamientos orales, o si nos encontramos frente un paciente con agitación severa o un paciente violento

en el cual el manejo debe ir orientado a contención mecánica y química con el uso de tratamiento por vía intramuscular (35).

Para establecer el grado de agresividad son útiles las escalas como la OAS y la BPRS (32). Ambas están validadas y son de uso internacional en los servicios de emergencias psiquiátricas (32).

De forma simultánea o en cuanto el paciente lo permita se debe realizar el estudio de la probable causa de agresividad, este paso orientara la actuación médica a medio y largo plazo (35). Para estos fines es de vital importancia realizar una adecuada anamnesis, una exploración física-neurológica así como pruebas de laboratorio y gabinete (35).

Esta revisión va dirigida hacia el manejo de la agresividad prolongada o no aguda en donde Stahl plantea que “existe un desequilibrio entre los controles inhibidores corticales de arriba-abajo y los impulsos límbicos de abajo-arriba” (31).

Tabla 2. Causas de Agresividad.

PATOLOGÍA ORGANICA	PATOLOGÍA PSIQUIATRICA	PATOLOGÍA SITUACIONAL O REACTIVA
<p>Enfermedades del SNC tumores, epilepsia, traumatismos, encefalopatía, alteraciones vasculares, etc.</p> <p>Enfermedades sistémicas que afectan el SNC.</p> <p>Enfermedades endocrinas, infecciones, enfermedades metabólicas (Wilson, Porfirias, etc.).</p> <p>Tóxicas.</p> <p>Fármacos, consumo de sustancias.</p>	<p>Psicosis (esquizofrenia paranoide, trastornos delirantes, etc.).</p> <p>Trastorno bipolar (manía, depresión agitada).</p> <p>Retraso Mental.</p> <p>Demencias.</p> <p>Delirium.</p> <p>Trastornos de la personalidad (límitrofe, antisocial, histriónico).</p>	<p>Catástrofes.</p> <p>Conflictos familiares.</p> <p>Frustraciones</p> <p>Pérdida afectiva importante.</p>

Fuente: Sarrais y De Castro-Manglano, 2011.

4.6 NEUROBIOLOGÍA DE LA AGRESIVIDAD

Existen estructuras cerebrales que se encuentran relacionadas con la génesis de la agresividad de tipo impulsivo. Estas estructuras se encuentran localizadas a nivel cortical y subcortical, en lo que se conoce como sistema límbico en donde se generan los impulsos agresivos, estas estructuras se encuentran inhibidas por centros corticales como la corteza prefrontal orbito frontal (30).

Para Stahl 2013, existe una “hipersensibilidad emocional y una percepción exagerada de las amenazas, lo que puede ir ligado a un desequilibrio entre los controles inhibitorios a nivel corticales de arriba-abajo y los impulsos límbicos de abajo-arriba” (31).

En 1937 Papez, describe el sistema límbico y su relación con la memoria y las emociones. Dentro de las estructuras cerebrales que componen el sistema límbico se encuentra el hipotálamo, el núcleo septal, el hipocampo, los cuerpos mamilares, el tálamo anterior y el giro cingulado (37).

Posteriormente McLean, amplía los componentes del sistema límbico e incluye la corteza orbito-frontal, la corteza insular, la corteza temporal anterior, la amígdala y el núcleo dorso medial del tálamo (37).

En el año 1930 los estudios en animales demostraron la desaparición de las conductas agresivas en aquellos en los que se realizó ablación del hipotálamo posterior. Se observó que al lesionar el hipotálamo posterior se elimina la furia de tipo predatorio (37).

Los estudios neurobiológicos basados en la lesión y estimulación de centros cerebrales en gatos, dieron base a la descripción de 2 tipos de respuestas agresivas: una respuesta “afectiva” con un alto componente de respuestas emocionales propias del sistema nervioso autónomo simpático y una respuesta “predadora” en la que no hay características del sistema nervioso simpático. Las respuestas agresivas de tipo “afectivo” estarían controladas por el hipotálamo medial con conexiones extendiéndose hacia el tronco del encéfalo (30).

En la respuesta “afectiva” se encuentran implicadas además del hipotálamo medial estructuras como la amígdala medial, la sustancia gris periacueductal dorsal del tronco del encéfalo, locus coeruleus y el núcleo solitario(30). El hipotálamo medial recibe información excitatoria procedente de la amígdala medial, a la vez el hipotálamo medial envía esta información excitatoria hacia la sustancia gris periacueductal dorsal del tronco del encéfalo. Por medio de conexiones excitatorias la sustancia gris periacueductal se conecta con el locus

coeruleus y el núcleo solitario que median la respuesta simpática del ataque “afectivo” (30).

En la respuesta agresiva “predatoria” están implicadas estructuras cerebrales como el hipotálamo lateral, la sustancia gris periacueductal ventrolateral y amígdala central, lateral y medial. El hipotálamo lateral recibe información excitatoria desde la amígdala central y lateral, además recibe información inhibitoria procedente de la amígdala medial. La conexión entre el hipotálamo lateral y la sustancia gris periacueductal ventrolateral es también de tipo excitatorio. En los modelos experimentales en gatos se demostró que ambos circuitos se inhiben entre sí, dando como resultado que cuando el gato necesita hacer un ataque silencioso de tipo predador se inhiben las respuestas afectivas como arquearse, bufidos y piloerección con el objetivo de no alertar a la presa (30).

En seres humanos el desarrollo evolutivo de la corteza prefrontal ejerce un papel inhibitorio de la conducta agresiva por lo que tiene un papel modulador importante. Los estudios en seres humanos se han sustentado en pacientes con lesiones cerebrales o enfermedad mental (30).

Este control inhibitorio de la corteza prefrontal en la conducta agresiva lo ejerce a través de conexiones entre estructuras límbicas con el hipotálamo medial y lateral. El papel de la amígdala en seres humanos se ha relacionado con la cognición social, regulación de emociones, proceso de recompensa, memoria emocional, además de detección de amenazas y respuestas de lucha y huida. Los estudios en macacos demostraron que cuando se producía lesiones en la amígdala cerebral daba como resultado un apaciguamiento de la conducta agresiva (30).

En seres humanos la amígdala se ha subdividido en 4 grupos de núcleos basándose en la densidad de tipos celulares y confirmado por estudios de neuroimagen como la Resonancia Magnética Nuclear. En esta división encontramos los núcleos latero basales o basolaterales, núcleo centro mediales, núcleos de masas intercaladas y por ultimo núcleos superficiales o corticales. En esta división encontramos que el núcleo latero basal o basolateral se relaciona con la recepción de información sensorial tipo visual, auditiva y somatosensorial (30).

El grupo de núcleos centro medial relacionado con respuestas endocrinas y autonómicas. Los núcleos superficiales se relacionan con la recepción de estímulos olfativos. Los núcleos de masas intercaladas juegan un papel importante en el control inhibitorio de la actividad de la amígdala. Los núcleos

latero basales se activan en conjunto con la corteza prefrontal ventro medial que está encargada en la mediación de contingencia de respuestas. El estímulo procedente de los núcleos latero basales (información visual y auditiva del medio externo) llega hasta los núcleos centro mediales (respuestas autonómicas y endocrinas) a través de los núcleos de masas intercaladas y este a la vez conecta con estructuras motoras corticales y subcorticales (30).

La conexión entre la amígdala y el hipotálamo anterior y lateral se realiza a través de 2 vías llamadas estría terminal y amígdalo fuga ventral. Los estudios de neuroimagen han encontrado en algunos casos disminución del volumen de la amígdala en sujetos violentos, pero en otros estudios de neuroimagen se han encontrado aumento del volumen de la amígdala. No existe un consenso entre la relación del tamaño de la amígdala y el grado de agresividad en los sujetos estudiados (30).

En el año 2013, Gopal et al., por medio de estudios de neuroimagen midieron el volumen de la amígdala en pacientes psiquiátricos violentos, también subdividieron la amígdala en 2 regiones; una región dorsal (incluye el núcleo central) y una región ventral (incluye el complejo basolateral), estos autores encontraron una relación positiva entre la región ventral de la amígdala y la agresión impulsiva (30).

Con base en sus hallazgos Gopal et al., concluyeron que la amígdala ventral tendría un papel activador de la respuesta agresiva gracias a las conexiones que tiene con la corteza orbitofrontal y la amígdala dorsal un papel de control (30).

Tabla 3. División Funcional Del Complejo Amigdalino.

Núcleos Latero basales	Recetor de información sensorial de tipo exteroceptivo (visual, auditiva y somatosensorial).
Núcleos Centro mediales	Genera respuestas endocrinas, autónomas y somato motoras. También recibe información visceral y gustativa.
Núcleos Superficiales o Corticales	Ligado al procesamiento de estímulos olfativos.
Masas intercaladas	Control inhibitor de la actividad amigdalina. Paso de información desde los núcleos basolaterales a los centro mediales. Conecta la amígdala con regiones motoras corticales y subcorticales.

Fuente: Ortega-Alcázar, 2016

La conexión entre la amígdala y estructuras corticales implicadas en el control de la respuesta agresiva como lo son la corteza prefrontal orbitofrontal se lleva a cabo por medio del fascículo uncinado(30). Existe una conexión bidireccional por medio del fascículo uncinado entre la amígdala y la corteza prefrontal orbitofrontal. La conexión entre la amígdala y la corteza prefrontal ventro medial se lleva a cabo por medio del fascículo uncinado de forma unidireccional desde la corteza prefrontal ventro medial hacia la amígdala (30).

Como se ha mencionado anteriormente la región del lóbulo frontal relacionado con el control e inhibición de la conducta agresiva es la corteza prefrontal(30). Específicamente tres regiones de la corteza prefrontal tienen un papel importante en la agresividad, estas regiones son: corteza prefrontal orbitofrontal, corteza prefrontal ventro medial y la corteza cingulada anterior (30).

Por medio de estudios de neuroimagen funcional en personas normales se ha logrado observar que lograr un control de impulsos agresivos lleva consigo un aumento de la actividad de la corteza orbitofrontal (30).

La gran mayoría de estudios por imágenes funcionales del cerebro en pacientes violentos y antisociales muestran actividad funcional atípica en estructuras como la corteza prefrontal orbitofrontal, ventro medial y corteza cingulada anterior, esta funcionalidad atípica describe un hipo funcionamiento de las anteriores estructuras. En base en los hallazgos anteriores se ha determinado que sujetos con daño en la corteza orbitofrontal cualquiera que sea la causa mostraran mayor número de conductas violentas (30).

Raine et al., en el año 1998 realizan un estudio por medio de PET, en pacientes asesinos predadores e impulsivos, comparado con sujetos normales en relación con el tipo de agresión y la actividad de la corteza prefrontal. Llegaron a la conclusión de que los asesinos impulsivos tenían menor actividad prefrontal y mayor actividad subcortical en contraparte de los asesinos predadores que mostraron una actividad normal de la corteza prefrontal pero actividad excesiva subcortical (30).

Tabla 4. Regiones De La Corteza Prefrontal Y Resultado De La Alteración.

Corteza Prefrontal Dorsolateral	Disfunción ejecutiva
Corteza Prefrontal Ventromedial	Apatía
Corteza Prefrontal Orbitofrontal	Desinhibición
Corteza Cingulada Anterior	Motivación

Fuente: Stahl, 2013.

4.7 NEUROTRANSMISORES RELACIONADOS CON LA CONDUCTA

AGRESIVA

Varios neurotransmisores y hormonas han sido objeto de estudio en la conducta agresiva, dentro de los principales neurotransmisores encontramos la serotonina, catecolaminas y GABA. Las conductas agresivas de tipo predatorio parecen ser estimuladas por los circuitos catecolaminérgicos y ser inhibidos por los serotoninérgicos y gabaérgicos (37).

El neurotransmisor más ampliamente estudiado en relación con la conducta agresiva es la serotonina (30). La serotonina (5-HT) es un neurotransmisor monoaminérgico que se sintetiza a partir del aminoácido triptófano. Este aminoácido se obtiene principalmente de la dieta(29).

Los cuerpos celulares de las neuronas serotoninérgicas se encuentran en el núcleo del rafe del tronco encefálico. Desde el núcleo del rafe rostral se envían proyecciones ascendentes hacia todo el cerebro incluyendo la corteza orbitofrontal y desde el núcleo del rafe caudal proyecciones descendentes hacia el bulbo raquídeo, cerebelo y medula espinal (29) (30).

La mayor parte de la innervación serotoninérgica del sistema límbico y la corteza se originan en los núcleos del rafe dorsal y medio. El sistema límbico es innervado principalmente por el rafe medio (29).

Los niveles de serotonina en regiones como la corteza prefrontal y la corteza cingulada anterior son inversamente proporcionales a los niveles de agresión impulsiva según se ha encontrado en diferentes estudios (30).

Varios estudios han demostrado que la reducción mediante la dieta de serotonina cerebral produce un aumento de la conducta agresiva y de forma inversa si se aumenta el triptófano de la dieta se observa una agresión e irritabilidad disminuida (29) (30).

También se ha encontrado disminución del metabolito de serotonina el ácido 5-hidroxiindolacético en el líquido cefalorraquídeo de pacientes militares con diagnóstico de trastorno de personalidad que tenían conductas agresivas (30). La disminución del metabolito de serotonina en líquido cefalorraquídeo en un estudio sigue siendo una de las mayores resultados que hablan a favor del papel de la serotonina en la conducta agresiva (30).

Existen al menos 14 tipos de receptores de serotonina, de los cuales los más importantes en relación con la conducta agresiva son el receptor de serotonina 5-HT_{1A} y el receptor 5-HT_{1B}(30). El receptor 5-HT_{1A} es un receptor inhibitor y hace que disminuya la neurotransmisión serotoninérgica en sujetos agresivos, además se ha encontrado un mayor número de receptores 5-HT_{1A} en la corteza prefrontal y en la corteza cingulada anterior. El receptor 5-HT_{2A} es un receptor excitador que está asociado a suicidio y conducta agresiva en algunos estudios (30).

Los ISRS producen bloqueo del transportador de serotonina (5-HTT) lo que aumenta los niveles de serotonina en el espacio sináptico produciendo una disminución de la conducta agresiva (30).

Se han realizado estudios en busca de la asociación de genes con la conducta agresiva, se ha estudiado el gen que codifica el transportador de serotonina (5-HTT) y el gen que codifica para la enzima monoaminoxidasa A (MAO-A), sin embargo no hay resultados concluyentes y varios autores refieren que los factores ambientales (sucesos traumáticos, agresión en la niñez, etc.) son los responsables o no de la expresión de dichos genes y de la conducta agresiva (30).

A pesar de que varios estudios hablan a favor del papel de la serotonina en la conducta agresiva en el año 2013 Duke et al., realizan un meta análisis donde encuentran asociación entre la conducta agresiva y alteraciones en la serotonina en solo el 1% de los casos, sin embargo no descartan el papel de la serotonina porque aún no se conoce exactamente las funciones de las vías serotoninérgicas y el papel de los receptores de serotonina (30).

Las neuronas productoras de noradrenalina que se encuentran ubicadas en el locus cerúleo, envían proyecciones hacia el hipocampo, corteza cerebral, tálamo y mesencéfalo. La actividad de estas neuronas va a variar en dependencia de estímulos nuevos o estresantes. Estas neuronas están implicadas en el estado de vigilia, la vigilancia y la respuesta al estrés (29).

Algunos estudios señalan lo siguiente en cuanto al papel de la noradrenalina en la agresividad “sobre la base del presupuesto admitido de que si coincide la hipoactividad de serotonina con hiperactividad de noradrenalina, se produce irritabilidad y violencia hacia el entorno” (37). El papel de la noradrenalina vendría ser inverso al de la serotonina, como se menciona anteriormente parece ser que el aumento de este neurotransmisor se asocia al incremento de respuestas agresivas (37).

Como se ha expuesto anteriormente la serotonina y las catecolaminas juegan un papel importante en la génesis de la agresividad impulsiva, pero cuando se trata de agresividad producto de psicosis la dopamina viene a ocupar un papel fundamental en la generación de violencia/agresividad (31).

La dopamina es un neurotransmisor que se origina en las neuronas dopaminérgicas que se encuentran ampliamente distribuidas en el sistema nervioso central. Estas neuronas se encuentran localizadas en la sustancia negra del mesencéfalo, el área tegmental ventral, la sustancia gris periacueductal, el hipotálamo, el bulbo olfativo, retina y en el riñón (29).

Existen tres sistemas dopaminérgicos de relevancia clínica en psiquiatría, se trata del nigroestriado, el mesocorticolímbico y tuberohipofisiario (29).

A su vez la vía mesocorticolímbica envía proyecciones corticales y se le denomina vía mesocortical y la proyecciones que envía hacia el sistema límbico se conoce como vía mesolímbica (29). En la hipótesis dopaminérgica de la Esquizofrenia se plantea que la vía mesolímbica es la responsable de la aparición de los síntomas positivos y la vía mesocortical de los síntomas negativos (29).

Stahl 2013 plantea “la conducta violenta puede estar relacionada con circuitos que son relevantes para la Esquizofrenia, y por tanto puede ser atacada con estrategias psicofarmacológicas que actúen sobre intervenir en la agresividad y violencia” (31).

Para Stahl las vías mesocorticales y mesolímbicas en teoría las responsables de los síntomas positivos y negativos respectivamente, también pueden intervenir en la agresividad y la violencia (31).

Además estudios han demostrado que la severidad de la psicosis podría estar relacionada con el comportamiento agresivo principalmente por la presencia de alucinaciones en un contexto de agitación psicomotora y furia (32).

CAPITULO V

5.1 MANEJO FARMACOLÓGICO DE LA CONDUCTA AGRESIVA CRÓNICA

Stahl 2013, plantea un enfoque terapéutico de la conducta agresiva que él llama “Tratamiento psicofarmacológico de circuitos relacionados con violencia”, lo realiza para el tratamiento de la violencia cuando la monoterapia con antipsicóticos falla, el fundamento está basado en la etiología específica hipotética de la agresividad y la violencia, resulta útil para comprender una posible hipótesis de cuales circuitos cerebrales están funcionando mal y que tipo de violencia puede generar (31).

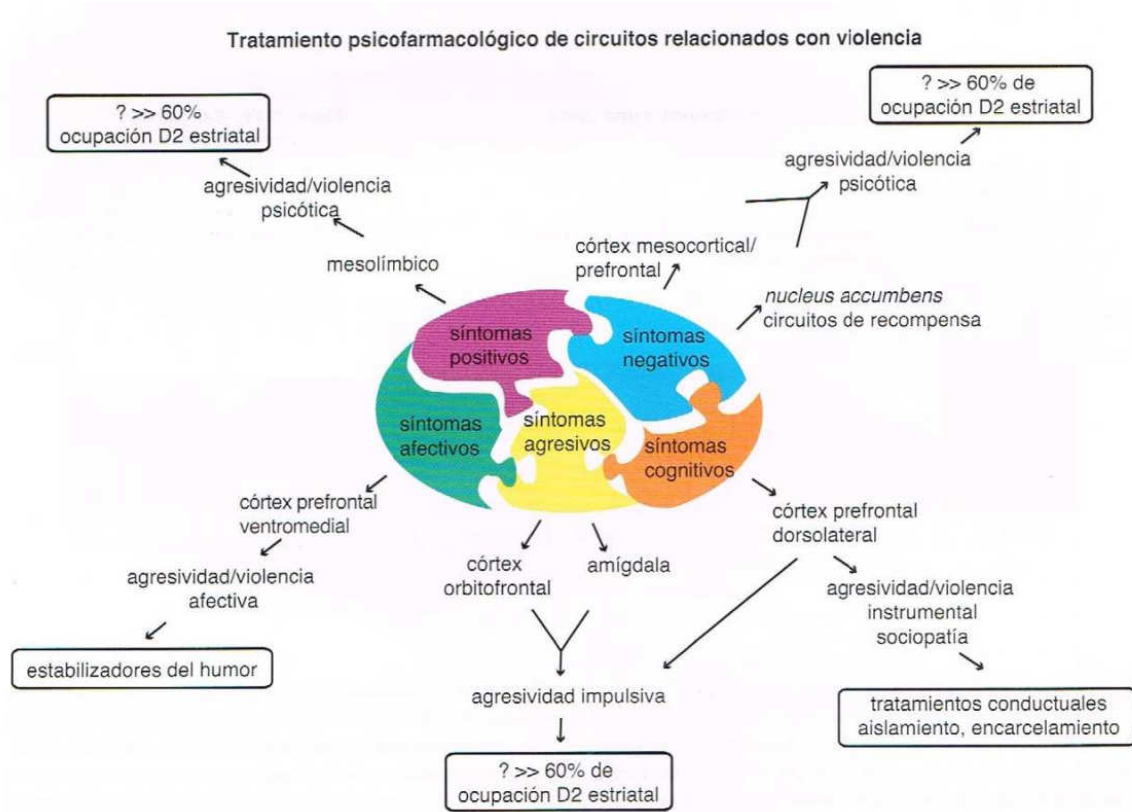
Según esta hipótesis el mal funcionamiento de las vías mesolímbicas clásicamente relacionadas con la aparición de síntomas positivos, puede generar lo que Stahl llama “agresividad/violencia psicótica”, Stahl sugiere en este caso tratamiento con antipsicóticos hasta llegar muy por encima del 60% o más de ocupación del receptor dopaminérgico D2 en el núcleo estriado (31).

La falla de los circuitos neuronales mesocorticales y del núcleo accumbens podrían generar los síntomas negativos y generar de igual forma “agresividad/violencia psicótica”. Del mismo modo la falla en los circuitos neuronales de la corteza prefrontal y la amígdala podrían ser relevantes en la

agresividad impulsiva, cuyo tratamiento sería también con antipsicóticos que logren una ocupación del receptor D2 de dopamina muy por encima del 60% (31).

Los síntomas afectivos podrían aparecer por un mal funcionamiento en la corteza prefrontal ventro medial y producir lo que Stahl llama “agresividad/violencia afectiva”, en este caso el tratamiento sería con estabilizadores del humor (31). La agresividad instrumental o socipoática aparecería por un mal funcionamiento en la corteza dorsolateral y en este caso medidas conductuales como el aislamiento y el encarcelamiento sería la mejor opción (31).

Figura 1. Tratamiento psicofarmacológico de circuitos relacionados con violencia.



Tomado de Psicofarmacología Esencial de Stahl, 2013.

Diversos grupos de medicamentos se han utilizado a lo largo del tiempo en el tratamiento de la agresividad prolongada (38) (37), dentro de estos tenemos:

- Neurolépticos
- Anticonvulsivantes
- Benzodiacepinas

- Antidepresivos
- Betabloqueadores
- Litio
- Buspirona
- Trazodona
- Estimulantes del sistema nervioso central

NEUROLÉPTICOS

Dentro del tratamiento de la agresividad el uso de neurolépticos es una práctica clínica frecuente, se han utilizado tanto neurolépticos convencionales como neurolépticos de los llamados atípicos (23).

El tratamiento con neurolépticos de primera generación puede ser útil para el manejo de síntomas como la irritabilidad marcada, la falta de control de impulsos, la hostilidad acusada, la hiperactividad evidente y la agitación (29).

Los efectos antipsicóticos están dados principalmente a través del antagonismo de los receptores dopaminérgicos de tipo D2 (23).

Dentro de los neurolépticos convencionales el haloperidol ha sido frecuentemente utilizado en el manejo de la agresividad aguda (35). Generalmente a dosis de 5 mg cada 30 o 45 minutos, como máximo 100 mg/día vía Oral o IM (35).

Sin embargo, en las poblaciones de ancianos el haloperidol a dosis muy bajas de 0,25-1,0 mg/día, ha sido el neuroléptico convencional más utilizado para el tratamiento de la agitación y la psicosis. Esto se debe principalmente a la eficacia que tiene a dosis bajas, la ausencia de efectos adversos de tipo sedación, cardiotoxicidad e hipotensión, así como la existencia de formulaciones líquidas. En contraparte haloperidol presenta el inconveniente al igual que otros neurolépticos de potencia elevada de presentar mayor número de efectos extrapiramidales (23).

Se ha obtenido buena respuesta en el tratamiento con neurolépticos convencionales en niños con discapacidad intelectual profunda o autismo que presentan episodios de violencia y agresividad (29).

Además del haloperidol se han utilizado otros neurolépticos convencionales en el manejo de la agresividad prolongada como lo son: clorpromazina, pipotiazina, flufenazina y pimocide (37).

Los antipsicóticos atípicos se caracterizan por ser antagonistas de la dopamina y la serotonina por medio del bloqueo de los receptores D2 de la dopamina y de los receptores serotoninérgicos 5-HT_{2A} (29).

Dentro del grupo de neurolépticos atípicos utilizados en tratamiento de la agresividad prolongada encontramos la risperidona, olanzapina, quetiapina, clozapina, tiapina y ziprazidona (37).

La risperidona está indicada en el tratamiento de la irritabilidad en niños y adolescentes con trastorno del espectro autista, así como en el tratamiento de la agresividad hacia los demás, las rabietas y las autolesiones (29). Además está indicada en cuadros de psicosis y en el tratamiento de la manía aguda en donde con frecuencia se presentan conductas agresivas (29).

La olanzapina se empieza a utilizar en un estudio en pacientes esquizofrénicos en 1995, se empezó a notar disminución importante de la sintomatología psicótica a dosis de 5-30 mg/día(23). Este compuesto tiene la ventaja de presentar menor grado de efectos adversos extrapiramidales (23).

La olanzapina presenta una importante similitud estructural con la clozapina la cual le confiere la capacidad de unión a una amplia variedad de receptores de

neurotransmisores principalmente dopaminérgicos, serotoninérgicos, muscarínicos y adrenérgicos. Schulz et al., en 1991 realizan un estudio en pacientes portadores de trastorno límite de la personalidad a los cuales se les empezó a administrar olanzapina a dosis de 7,5 mg/día por un periodo de 8 semanas, encontrándose disminución en la impulsividad y agresividad (23).

Las presentaciones parenterales de olanzapina están indicadas en el manejo de la agitación aguda asociada a Esquizofrenia y a trastorno afectivo bipolar a dosis de 10 mg intramuscular. En ancianos olanzapina se ha utilizado para el manejo de cuadros de agitación a dosis de 5, 10 y 15 mg/día que fueron bien toleradas (23).

La quetiapina fue descubierta en 1984 y su uso en pacientes con Esquizofrenia fue aprobado por la FDA en el año 1997. En un estudio donde se comparaba quetiapina con haloperidol y placebo para el tratamiento de síntomas de agresividad y hostilidad en pacientes con Esquizofrenia mostró resultados a favor de la quetiapina en la disminución de la hostilidad(23). En ancianos quetiapina ha en un estudio de 12 semanas de duración a dosis de 100 mg/día ha mostrado ser eficaz en el control de la sintomatología comportamental y psicótica (23).

Hay que recordar que la dosis de quetiapina debe ser ajustada en dependencia del efecto terapéutico deseado, por ejemplo a dosis de 800 mg/día quetiapina funciona como antipsicótico, dosis de 300 mg/día funciona como antidepresivo y a dosis de 50 mg/día funciona como hipnótico (31).

La clozapina se desarrolla inicialmente en la década de 1960, en el contexto de escepticismo por que en estudios de roedores no había logrado inducir catalepsia y podría ser un antipsicótico ineficaz. En ese momento existía el “dogma neuroléptico” en el cual los efectos adversos extrapiramidales eran parte esencial de los antipsicóticos. clozapina fue inicialmente comercializada en Europa hasta que en una publicación se describe el caso de 13 pacientes que habían desarrollado agranulocitosis y el fallecimiento de 8 de ellos (23). Este hecho provocó la discontinuación del fármaco hasta que se observó el deterioro de muchos pacientes al ser cambiados de fármaco, esto dio pie a nuevos estudios en donde se demostró la eficacia de clozapina en pacientes con cuadros graves de psicosis que no respondían a otros tratamientos (23).

En varios estudios clozapina ha demostrado que puede disminuir la hostilidad y agresividad (23). En un estudio con 157 pacientes hospitalizados tratados con clozapina mostraron disminución en la puntuación en el ítem de hostilidad de la escala de PANSS (23).

ziprazidona se ha utilizado en el tratamiento agudo de la agitación que acompaña la psicosis, la existencia de formulaciones parenterales de aplicación intramuscular facilita su uso en estos casos (23). En estos casos de agitación intensa ziprazidona se ha utilizado a dosis parenterales de 10-20 mg, según sea necesario hasta un máximo de 40 mg/día (29).

Aripiprazol tiene actividad antagonista sobre los receptores 5-HT_{2A} Y 5-HT_{1A}, además del antagonismo de varios receptores dopaminérgicos en incluso con actividad agonista parcial de algunos receptores de dopamina, lo que produce que este compuesto también se describa como un “estabilizador del sistema dopamina/serotonina” (23). Como se describió anteriormente en el capítulo de neurobiología de la agresividad el sistema dopamina/serotonina juega un papel importante en el tratamiento de la agresividad (30).

El uso de aripiprazol demostró respuesta positiva en el tratamiento de niños y adolescentes agresivos portadores de diagnóstico de trastorno oposicionista desafiante o trastornos de conducta (29).

ANTICONVULSIVANTES Y REGULADORES DEL ESTADO DE ÁNIMO

En el control y manejo de la agresividad se han utilizado diversos tratamientos entre ellos estabilizadores anticomiciales como: carbamazepina, ácido

valproico, oxcarbamazepina, fenitoína, litio, gabapentina, topiramato y lamotrigina (37)(23). Los anticonvulsivos han demostrado eficacia en el tratamiento de la agitación en pacientes con demencia (23).

En pacientes con daño cerebral adquirido el uso de carbamazepina ha demostrado disminución de la agresividad (38). carbamazepina ha demostrado en estudios no controlados que puede ser eficaz en el tratamiento de la agresividad e impulsividad en pacientes de todas las edades(29). También su uso ha demostrado la disminución de la conducta agresiva y la agitación no aguda en pacientes con Esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo (29). La carbamazepina ha demostrado ser útil en el control del comportamiento perturbador crónico y agitación en pacientes ancianos con demencia. En estos casos se ha conseguido buenos resultados con dosis de 50-100 mg/día (23).

El ácido valproico ha demostrado eficacia en el control de los impulsos agresivos en pacientes con trastornos de la personalidad (23). Además en varios estudios ha demostrado eficacia en el tratamiento de la agitación asociada a la demencia (23).

El litio tiene evidencia a lo largo del tiempo como tratamiento de la manía aguda, pero también hay evidencia que respalda que el tratamiento con litio es

eficaz en la disminución de la agresividad, tiene evidencia en ensayos clínicos controlados con placebo en adultos sin trastorno bipolar. Tanto en estudios de revisión retrospectiva de historias clínicas, así como en ensayos clínicos prospectivos controlados el litio demostró disminución de la frecuencia de episodios agresivos en pacientes con retraso mental. También hay estudios que demuestran que el litio es eficaz para disminuir la agresividad en niños con trastorno disocial (23).

BENZODIAZEPINAS

En el tratamiento de la agresividad tanto aguda (tranquilización rápida) como en el manejo prolongado se han utilizado varios tipos de benzodiazepinas dentro de las cuales se encuentran: diazepam, bromazepam, clonazepam, alprazolam, lorazepam, oxacepam entre otros (39)(37).

Sin embargo la mayor evidencia está a favor del uso de benzodiazepinas en el manejo agudo de la agresividad (35). El lorazepam intramuscular se utiliza para tratar la agitación iatrogénica y psicótica en los servicios de emergencias (29). Incluso hay evidencia de que en algunos casos las benzodiazepinas pueden incrementar el comportamiento agresivo (38).

ANTIDEPRESIVOS

La ansiedad y la depresión pueden ocasionar irritabilidad y comportamiento agresivo (38). Hay evidencia que demuestra la existencia de concentraciones bajas en líquido cefalorraquídeo de los metabolitos de la serotonina y noradrenalina en pacientes con daño cerebral adquirido (38). Hay estudios además que demuestran disminución en la puntuación en la OAS después del uso de fluoxetina (30). La dosis de fluoxetina que ha mostrado eficacia es de 20-40 mg/día (23).

Los ISRS como el citalopram y la sertralina han demostrado eficacia en la agitación en pacientes ancianos con demencia (23). Se ha visto beneficio con el uso de los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina en la disminución de la agresividad verbal. En varios estudios se ha demostrado la eficacia en la disminución de la agresividad en pacientes tratados con sertralina que tienen diagnóstico de trastorno de la personalidad (23).

Trazodona tiene evidencia de eficacia en el manejo de la agitación asociado a demencia. En un estudio a doble ciego en el que se comparaba los efectos de haloperidol y trazodona, en el que se observó efectos terapéuticos comparables con menor número de aparición de efectos secundarios a favor de trazodona (23).

BETABLOQUEADORES

Varios medicamentos beta bloqueadores se han utilizado en el manejo de la conducta agresiva (38). El fundamento para su uso está basado en los estudios de neurotransmisión noradrenérgica que plantean que ciertos casos de agresividad pueden estar causados por un estado de hiper excitabilidad noradrenérgica como sucede en el caso de pacientes con lesión cerebral adquirida (38).

Existen 4 ensayos clínicos controlados aleatorios en los que se evalúa la eficacia de los beta bloqueadores en el manejo de la conducta agresiva (38). En estos estudios llegaron a la conclusión que los beta bloqueadores en especial el propranolol tienen evidencia de ser eficaces para el manejo de la conducta agresiva en pacientes con daño cerebral adquirido (38).

5.2 MECANISMO DE ACCIÓN FARMACOLÓGICO DE LA RISPERIDONA

La risperidona es un antipsicótico de segunda generación, desarrollado por el laboratorio Janssen Pharmaceuticals en 1986 y en 1994 fue aprobada por la FDA para su comercialización en EE.UU (23).

Pertenece a los derivados bencisoxazólicos cuya denominación química es 3-[2-[4h(6-fluoroh1,2-bencisoxazol-3-yl)-1-piperidinil]etil]-6,7,8,9-tetrahidro-2-

metilh4H-piridol[1,2-a] pirimidina-4-ona. La fórmula molecular es C₂₃H₂₇N₄O₂ y su peso molecular es 410,49. Presenta una alta afinidad por los receptores 5-HT_{2A} y una afinidad moderada por los recetores D₂, histamina 1 (H₁), alfa 1-adrenérgicos y alfa 2-adrenérgico (23).

La risperidona se desarrolla con el objetivo de aprovechar las ventajas farmacológicas de la combinación del antagonismo 5-HT₂ y el bloqueo D₂. Cuando se administra de manera aislada antagonistas 5HT_{2A} en modelos animales se obtiene resultados sugestivos de un efecto antipsicótico, bloquean la desorganización de la inhibición pre pulso lo que podría mejorar el déficit sensoriales característicos de los pacientes con esquizofrenia, además facilita el bloqueo antagonista D₂ de la evitación condicionada (23).

La modulación de la estimulación neuronal de la dopamina y de su liberación a nivel de corteza por medio del receptor 5-HT_{2A} parece ser uno de los mecanismos por los cuales la risperidona podría ser eficaz en el tratamiento de los síntomas cognitivos y negativos propios de la esquizofrenia así como la disminución del riesgo de aparición de los síntomas extrapiramidales (23).

El efecto de la risperidona sobre la neuromodulación de la serotonina y la dopamina por medio de la acción sobre los recetores 5-HT_{2A} parece ser

importante en las propiedades de la risperidona en la disminución de la agresividad, prueba de esto es que el receptor 5-HT_{2A} es un receptor excitador asociado con la conducta agresiva y suicido (30).

5.3 EFICACIA EN LA RESPUESTA A LA RISPERIDONA

La respuesta a la risperidona puede variar según la patología o enfermedad de fondo, así como en las distintas poblaciones que portan la misma patología, es por ello, que en múltiples estudios se ha valorado la reacción a distintas poblaciones de forma individual. Siendo la población mayormente estudiada la caucásica. Así mismo, la risperidona es un medicamento que es bien conocido por su efecto como antipsicótico y su capacidad en el control de los síntomas positivos e incluso negativos de la psicosis, como fue documentado en los primeros estudios pivote en los que se registró su tolerancia y efectividad. A finales de los años 80's y principios de los años 90's, la prueba decisiva de la eficacia y la tolerabilidad de la risperidona para tratamiento de psicosis aguda se obtuvo principalmente de dos grandes investigaciones:

- El estudio multicéntrico norteamericano de 388 pacientes, en el que se compararon varias dosis diarias de risperidona con haloperidol 20 mg/día y placebo durante 8 semanas (40).

- La gran investigación internacional multicéntrica de 1362 pacientes en el que se compararon varias cantidades diarias de risperidona con 10 mg/día de haloperidol durante 6 semanas (41).

Ambas investigaciones se realizaron en pacientes con una manifestación aguda de esquizofrenia crónica de acuerdo con los criterios del DSM-III. La eficacia de la risperidona se evaluó en estos dos estudios utilizando el PANSS. Por lo tanto, estaban dirigidos más directamente a medir los efectos sobre los síntomas negativos que los estudios neurolépticos anteriores. Del análisis norteamericano, resultó que, en la semana 1, en comparación con el haloperidol, hubo una reducción significativamente mayor de los síntomas positivos con varias dosis de risperidona, que aumentaron aún más en las semanas posteriores. En este estudio, la risperidona mejoró los síntomas positivos más eficazmente que el haloperidol. Los datos del estudio norteamericano muestran que la risperidona no solo redujo los síntomas positivos sino también los negativos. La dosis terapéutica más usada de risperidona, 6 mg/día, dio como resultado una reducción significativamente mayor de los síntomas negativos que el haloperidol 20 mg/día. Estos estudios iniciales y muchos subsecuentes hablan de la capacidad de risperidona como neuroléptico para control general de sus síntomas positivos y negativos y por ello este medicamento fue tomando mayor uso entre los clínicos para manejo de psicosis, con el paso del tiempo otros estudios se fueron implementando

sobre el uso de la risperidona para otras patologías y control de síntomas específicos, en los que para efectos de esta revisión se analizara específicamente su respuesta sobre la agresividad y comportamiento agresivo.

En una investigación realizada por Czobor et al, se planteó el estudio de los efectos que produce el tratar pacientes esquizofrénicos con risperidona en comparación con el haloperidol, sobre su hostilidad, ya que para el momento de la investigación era claro que los antipsicóticos trataban bien los síntomas psicóticos, más su efecto propiamente sobre la hostilidad (usando en esta tesis como sinónimo de conducta agresiva) estaba aún no claro, los autores manejaron la hipótesis de que la risperidona tiene mayor efecto para tratar la hostilidad en esta población debido a que se había observado un efecto terapéutico favorable del mencionado medicamento sobre la hostilidad en ensayos clínicos abiertos del fármaco previamente. Los datos para esta publicación se obtuvieron en un ensayo clínico multicéntrico de risperidona con un estudio doble ciego controladas por placebo con una duración de 9 semanas utilizando una población de pacientes esquizofrénicos crónicos. Se detalló el rubro de hostilidad de forma independiente de portar o no psicosis al momento de la valoración, lo cual permitió establecer que la hostilidad en estos pacientes no va ligada a la psicosis y así analizar su efecto directo sobre este síntoma (42).

Para el desarrollo de esa investigación se involucraron pacientes entre 18 y 65 años de edad, quienes fueron asignados aleatoriamente a uno de los seis grupos de tratamiento: placebo, haloperidol 20 mg/día o risperidona con una dosis diaria de 2, 6, 10 o 16 mg/día. El estudio tuvo un período de lavado con placebo con una duración de 1 semana. Este período podría reducirse a un mínimo de 3 días si surgieran síntomas psicóticos. En el período de medicación doble ciego de 8 semanas utilizaron dosis fijas; y el nivel de dosis que se planteó como objetivo se alcanzó al final de la primera semana de tratamiento. Los pacientes que durante el estudio mostraron aumento severo de su sintomatología con el tratamiento fueron retirados del mismo. Las medidas se objetivaron utilizando escalas CGI y PANSS, tanto al inicio para obtener una medida de su basal y luego cada 2 semanas hasta finalizar el estudio. Para incluir sujetos en el procedimiento se solicitó: (1) puntaje total PANSS en el rango de 60 a 120; (2) no portar antecedentes de alcoholismo o abuso de drogas en los 3 meses anteriores al ingreso a la investigación; (3) no padecer de ningún otro trastorno mental o enfermedad somática significativa; (4) no emplear el uso de tratamiento con neurolépticos de depósito en las 4 semanas anteriores al ingreso al estudio; (5) buena salud física; y (6) consentimiento informado por escrito. Además, se agregaron criterios como: (1) Los sujetos debían al menos concluir una semana de tratamiento a la dosis meta, (2) en pacientes en los que, el tratamiento tuviera efectos terapéuticos sobre los demás síntomas y (3) sujetos que tuvieran un basal en hostilidad de al menos moderado, ya que este es el síntoma específico a estudiar en este ensayo.

Finalmente se obtuvo una muestra de 139 pacientes, distribuidas así: placebo = 30; haloperidol = 24; y risperidona = 85 (42).

Al inicio del estudio, se documentó que no hubo una diferencia significativa en el nivel basal de hostilidad para los 3 grupos: placebo, haloperidol y risperidona; ni en sus niveles basales de psicosis. En todos los grupos se reportó una mayor mejora en los síntomas psicóticos en comparación a los síntomas de agresividad (42).

Tabla 5. Gravedad de los síntomas en el punto final del período de placebo.

Grupo de Tratamiento ^a	Síntoma			
	Hostilidad ^b		Psicosis ^b	
	Media	DE	Media	DE
placebo (N=30)	3.57	1.01	3.93	0.95
haloperidol (N=24)	3.50	0.72	3.89	0.99
risperidona (N=85)	3.87	1.12	4.32	1.03

^a No hubo una diferencia significativa presente entre los grupos en hostilidad o psicosis.

^b Hostilidad fue medido por el ítem "Hostilidad", de la escala PANSS; la psicosis fue definida como el promedio de los siguientes síntomas en la PANSS: desorganización conceptual, suspicacia, comportamiento alucinatorio y contenido inusual del pensamiento.

Fuente: Czobor et Al.. Effect of risperidone on hostility in schizophrenia. J Clin Psychopharmacol. 1995.

Tabla 6. Comparación ^a del efecto del tratamiento de la hostilidad entre grupos de estudio individuales.

Grupo de tratamiento	Tamaño del efecto ^b	Grupo de tratamiento			
		haloperidol		risperidona	
		$\chi^2, ^c$	$p <$	$\chi^2, ^c$	$p <$
placebo (N=30)	0.58	0.01	NS ^d	3.71	0.054
haloperidol (N=24)	0.57			4.42	0.035
risperidona (N=85)	1.02				

^a Análisis de varianza de medidas repetidas desequilibradas (R-ANOVA).

^b Los tamaños del efecto se derivaron del R-ANOVA; están ajustados por el efecto de la psicosis y por los datos faltantes. El tamaño del efecto se expresa en unidades de muestra originales. El signo positivo indica mejoría.

^c DF = 1 para todas las comparaciones.

^d NS, No Significante.

Fuente: Czobor et Al.. Effect of risperidone on hostility in schizophrenia. J Clin Psychopharmacol. 1995.

El estudio logró documentar que la risperidona tuvo un mayor efecto selectivo sobre la hostilidad que el haloperidol o el placebo. El examen de los efectos grupales de los ANOVA de medidas repetidas desequilibradas indicó que el tratamiento con risperidona produjo una mejora significativamente mayor en la hostilidad que el haloperidol (chi cuadrado = 4.42; df = 1; $p < 0.035$). Esta mejora resultó ser estadísticamente significativa, al igual que al comparar el efecto de la risperidona con el del placebo. No así, para el haloperidol contra el placebo,

ya que la diferencia de sus efectos no fue significativa; La reducción general estimada de la hostilidad en el grupo de risperidona fue de 1.02 puntos. Los análisis de punto final (ANCOVAs) indicaron que la risperidona produjo más mejoría en la agresividad que el placebo ($p < 0.049$), mientras que el haloperidol no. Además, hubo una mayor mejora de la hostilidad en el grupo de risperidona que en el haloperidol; sin embargo, la diferencia (0,55 puntos), de magnitud similar a la del ANOVA de medidas repetidas desequilibradas (0,45), no alcanzó significación estadística en el análisis de punto final (42).

Tabla 7. Cambio observado en la hostilidad y la psicosis en el punto final del estudio.

Grupo de tratamiento	Cambio en el síntoma ^a			
	Hostilidad ^b		Psicosis	
	Media	DE	Media	DE
placebo (N=30)	0.33	1.65	-0.04	0.93
haloperidol (N=24)	1.00	1.41	0.68	1.13
risperidona (N=85)	1.55	1.30 ^c	1.10	1.25

^a El cambio en hostilidad o Psicosis fue definido como una diferencia absoluta entre el punto inicial y final del estudio, el cambio con valor positivo significa mejoría.

^b La diferencia en el cambio en Hostilidad entre los grupos y tratamiento fue probada por un análisis de covarianza, el cambio en Psicosis fue utilizado como covariable.

^c Diferencia significativa comparada con el placebo.

Fuente: Czobor et Al.. Effect of risperidone on hostility in schizophrenia. J Clin Psychopharmacol. 1995.

Sobre las cantidades usadas, el estudio indica que hubo poca mejoría de dosis de 6 mg/día a 16 mg/día para el manejo de los síntomas de agresividad, si hubo una leve recuperación en el aumento de dosis para los síntomas de psicosis, especialmente los síntomas positivos, pero esta mejoría era mínima. El estudio recomienda que para futuros ensayos similares, en pro de mejorar el poder estadístico, se deben usar estudios con mínimo 350 pacientes en cada grupo (42).

Esta investigación, en resumen, determinó que, sí hay mejoría para los síntomas de agresividad en los pacientes psicóticos, y que esta es mayor con risperidona que con haloperidol, y además es independiente de los síntomas psicóticos, normalmente primero disminuye la psicosis y luego la conducta agresiva, por lo que ambos síntomas son independientes. La risperidona produjo un efecto mayor y estadísticamente significativo que el placebo, lo mismo no ocurrió en el caso del haloperidol, en el cual no hubo diferencia significativa para este estudio. Sobre el efecto de la dosis, no se encontró mayor diferencia en el manejo de la hostilidad si se aumentaba a una dosis alta y si la había en el control de síntomas psicóticos, pero de forma leve. En este estudio, una limitante importante que reconocen los autores, fue que al obtener la muestra de pacientes que estaban participando en otro estudio, algunos de estos sujetos no necesariamente eran agresivos, por lo que al excluir a los

individuos no agresivos, la muestra obtenida por ellos fue más reducida, y esto puede introducir el sesgo del efecto del tamaño (42).

En un estudio aleatorio, doble ciego, dirigido por Volavka et al., se estudió 157 individuos con trastorno esquizofrénico o esquizoafectivo, que fueron asignados al azar al tratamiento con clozapina, olanzapina, risperidona o haloperidol en un período de 14 semanas, se midió su respuesta sobre los comportamientos agresivos y síntomas psicóticos, medidos respectivamente con las escalas OAS y PANSS. Los antipsicóticos atípicos presentaron una superioridad global sobre el haloperidol, en especial a partir del día 24, que fue cuando se llegaron a las dosis plenas de clozapina. Para todos los antipsicóticos se encontró que redujeron mejor que el haloperidol la intensidad y frecuencia de los comportamientos agresivos. Los pacientes que persistían con conductas agresivas también presentaban síntomas psicóticos recurrentes. Hubo una interacción entre la agresividad, el tipo de medicamento y la respuesta antipsicótica: la risperidona y la olanzapina mostraron una mejor eficacia antipsicótica en pacientes que mostraron un comportamiento menos agresivo; Lo contrario para la clozapina, que tiene efectos anti agresivos superiores en pacientes que son resistentes al tratamiento; esta superioridad se desarrolla después de que el paciente ha sido expuesto a un régimen de dosis adecuado (43).

En un ensayo por Tyrer et al, se estudió la respuesta en pacientes adultos con discapacidad intelectual a dosis flexibles de haloperidol, risperidona y placebo para el tratamiento de conductas agresivas. Para este ensayo se tomaron 86 pacientes, adultos, con discapacidad intelectual, no psicóticos de 10 diferentes centros en Inglaterra, Escocia y Queensland en Australia, los cuales fueron asignados aleatoriamente a haloperidol (n=28), risperidona (n=29), o placebo (n=29), se incluyeron todos los pacientes en los centros que estuvieran siendo tratados por conductas agresivas por discapacidad intelectual, de todos los grados de severidad, independientemente si antes han tomado antipsicóticos, con la salvedad de que actualmente no los estuviera tomando y que puntuaron 4 o más en la MOAS al inicio del ensayo. Se excluyeron los que tuvieran diagnóstico comórbido de psicosis, no de autismo. Así mismo, se realizaron evaluaciones clínicas de agresividad, comportamiento aberrante, calidad de vida, efectos adversos severos, así como la calidad y agotamiento del cuidador del cuidador, todo esto medido a las 4, 12 y 26 semanas.

La evaluación principal se midió con la escala MOAS. Inicialmente se dosificaron con tabletas de 1 mg de risperidona, 2.5 mg de haloperidol o placebo, si era necesario se aumentaba a 2 mg/día de risperidona o 5 mg/día de haloperidol, dosis mayores a estas fueron permitidas en casos excepcionales, más no detallan cuantos pacientes fueron los que la recibieron, además se encontró que del grupo de risperidona fue el que mayor abandono

tuvo con 16 de los 29 participantes y que sus sujetos eran quienes tenían mayor puntaje inicial del MOAS (22).

Se halló que 80% de los pacientes mostraron una adherencia al tratamiento del 80% o mayor, y los comportamientos agresivos disminuyeron drásticamente para la semana 4 de tratamiento. El grupo placebo presentó el mayor cambio, con una disminución de 9 puntos en la MOAS (79% del puntaje inicial), 7 puntos para risperidona (58% del puntaje inicial) y 6.5 puntos para haloperidol (65% del puntaje inicial). Aunque también estos resultados pueden estar altamente sesgados como lo aceptan los autores por una muestra pequeña que además luego en uno de los grupos de tratamiento tuvo alta tasa de abandono (55%), uso de dosis bajas de medicamentos antipsicóticos por temor a efectos adversos severos, una adherencia que, aunque fue alta no es del 100%, por lo que este ensayo mostró resultados contradictorios a otros previos antiguos. Los autores concluyen que los resultados de este estudio no deben usarse para tomar decisiones de no medicar con antipsicóticos a esta población, ellos indican que debe considerarse si usar bajas dosis de estos tratamientos en esta población es justificado, ya que no muestra mejoría frente al placebo y que deben considerarse mejor usar dosis altas o terapias para el manejo de la conducta agresiva en adultos con discapacidad intelectual (22).

En un análisis, dirigido por De Deyn et al., sobre el manejo de la agitación, agresividad y psicosis asociada en trastornos demenciales, se recopilieron datos de tres estudios aleatorios, todos con ensayos con uso de placebo, de 12 semanas de duración, aleatorizados, doble ciego, precedidos de 1 semana de lavado de cualquier medicación antipsicótica, con dosis en 2 estudios que iniciaban en 0.25mg/bid y se incrementaba 0.25mg/bid, hasta llegar a 1 o 2mg/bid. En el tercer estudio se utilizó una dosis fija aleatoria de 0.5, 1 o 2 mg/día, la dosis media de todos los estudios fue de 1 mg/día. En los tres estudios se examinaron la eficacia y la seguridad de la risperidona para el tratamiento de adultos mayores residentes en hogares de cuidado, portadores de demencia (con un MMSE promedio de 6 puntos en el rango de 0 a 23 puntos) por enfermedad de Alzheimer, demencia vascular o demencia mixta, los datos de eficacia los obtuvieron mediante las escalas de CMAI y BEHAVE-AD y también con la CGI. Otros análisis que realizaron fueron de tipos de demencia, severidad de la demencia, presencia de somnolencia como efecto adverso y de psicosis en la línea basal. Se realizaron medidas de seguridad como la medición de eventos adversos, SEP, ECG y toma de signos vitales, la dosis media de risperidona usada fue de 1mg/día (44).

La muestra obtenida sumada de los tres estudios fue de 1191 pacientes, de los cuales 744 recibieron risperidona y el restante 447 se les brindó el placebo, así mismo, hubo 115 pacientes tratados con haloperidol que no se incluyeron en

este estudio. La eficacia se obtuvo mediante el análisis de 1150 pacientes, 722 recibieron risperidona y 428 placebo, 36 pacientes fueron excluidos por violación al protocolo de la investigación y 5 más debido a la falta de posibilidad de valorar la respuesta posterior (44).

De todos los análisis se obtuvo que el cambio principal observado fue una mejoría significativa al final de los ensayos con el uso de risperidona versus el placebo, documentado por la puntuación total del CMAI (-11.8 risperidona versus -6.4 placebo; $p < 0.001$) donde hubo una diferencia de -5.4 puntos para el grupo de risperidona, así como hubo en todos los estudios una diferencia significativa a favor de la risperidona en las 4 sub escalas en todos los grupos de tratamientos. La calificación total de agresividad (-5.0 risperidona versus -1.8 placebo; $p < 0.001$), BEHAVE-AD total (-6.1 risperidona y -3.6 , placebo; $p < 0.001$) y todos los puntos evaluados en esta escala puntuaron mejor para la risperidona, con una mejoría de 2.5 puntos más en favor de la risperidona, y calificación de síntomas psicóticos (-2.1 risperidona y -1.3 placebo; $p = 0.003$). Los efectos terapéuticos principales de la risperidona fueron similares para los grupos y todos los tratados con risperidona puntuaron mejor que los medicados con placebo en la CGI. Esta evidencia fue tan contundente que se manifiesta desde la primera semana de tratamiento (44).

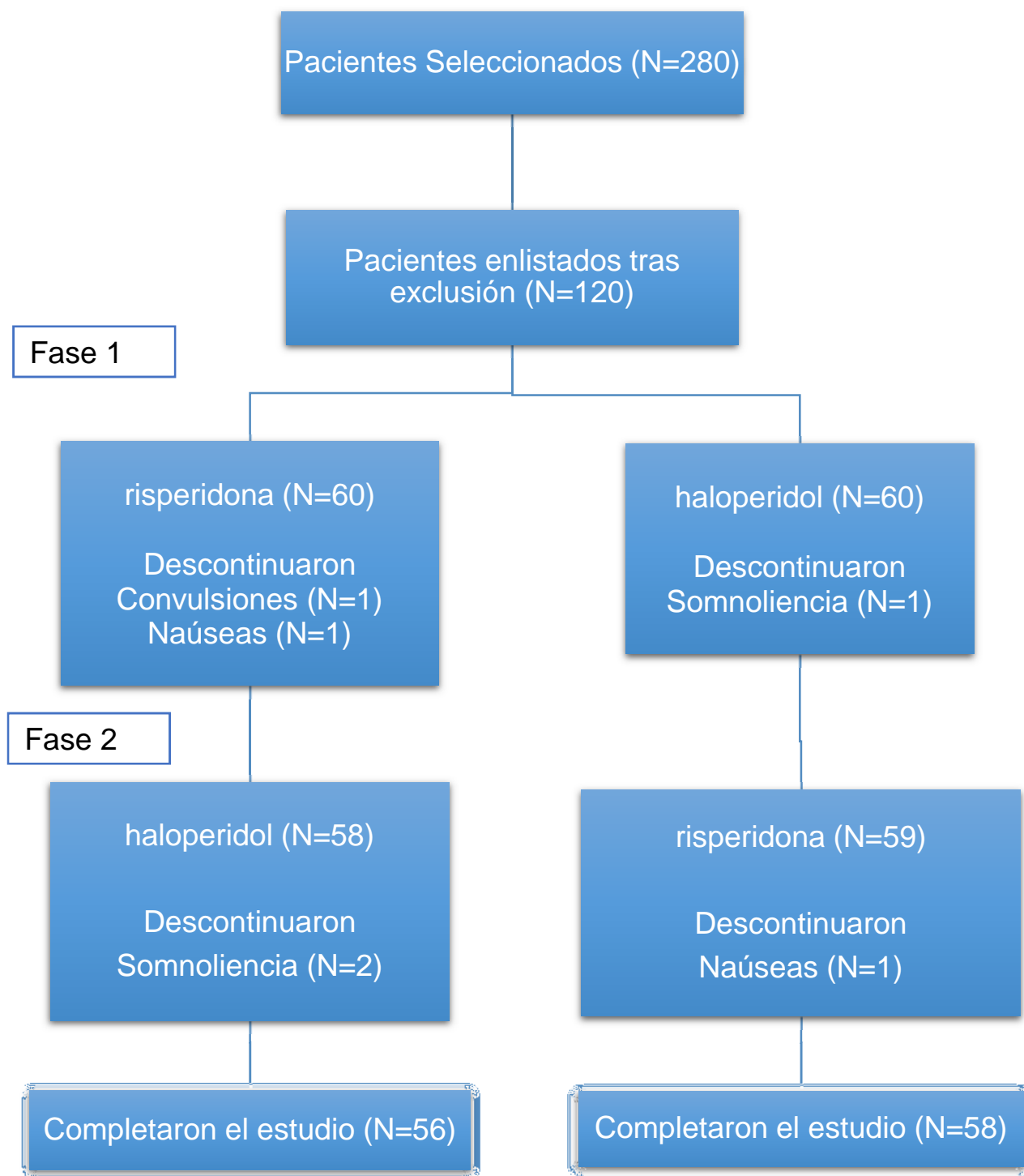
La incidencia de eventos adversos que requirieron atención fue similar en ambos grupos (risperidona 84.3% vs. placebo 83.9%), y no mostraron diferencias significativas. Hubo una mayor discontinuidad en los pacientes tratados con risperidona que en el grupo placebo (17.2% vs. 11.2% respectivamente). Con la risperidona se asociaron eventos adversos de SEP, somnolencia y un evento raro de AVC, no se asociaron efectos secundarios anticolinérgicos, ortostáticos o disminución del rendimiento cognitivo. Los eventos adversos asociados con muerte fueron neumonía (1.1%), accidente vascular cerebral (0.5%), fallo cardíaco (0.7%) y arresto cardíaco (0.7%), no hubo riesgos mortales aumentados en el grupo de risperidona en comparación al de placebo. Los efectos indeseados cerebrovasculares ocurrieron en pacientes con condiciones preexistentes como infartos previos, arritmias, hipertensión arterial crónica o diabetes, pero sí se observó una mayor tendencia a padecer de AVC. Aunque de momento no encuentran un mecanismo que pueda explicar esta relación, los autores alertan que en otros estudios de dio una relación de 3 a 1 del riesgo aumentado de AVC en el tratamiento con risperidona frente a placebo en poblaciones con síndrome demencial. Si bien este riesgo es el mismo con cualquier antipsicótico según las bases de datos que los autores consultan (44).

Los autores de este estudio recomiendan el uso de la risperidona sobre otros antipsicóticos para el tratamiento de síntomas psicóticos y de los trastornos de

conducta en los pacientes demenciados, sin diferencias en el tipo de origen del síndrome demencial (44).

En una investigación realizada por Suh et al. en el año 2004, se estudió valorar la respuesta de la risperidona en población adulta mayor coreana, institucionalizada y con síndrome demencial por enfermedad de Alzheimer, demencia vascular y mixta, en el cual enlistaron inicialmente a 280 pacientes, luego de hacer el filtro por criterios de exclusión de otras condiciones físicas y mentales asociadas que pudieran disminuir el desempeño cognitivo, se determinó estudiar a 120 pacientes, en un estudio doble ciego, que se desarrolló a lo largo de 18 semanas, en el cual los pacientes recibieron dosis variables de 0.5 a 1.5 mg/día de risperidona o de haloperidol para tratar los trastornos de conducta y síntomas psicológicos de la demencia. En la primer semana se realizó un lavado de la medicación previamente utilizada, luego 8 semanas de tratamiento activo de uno de los dos medicamentos indicados de forma ciega por el médico tratante a dosis de 0.5 mg/día, esta dosis inicial se aumentaba cada 4 días si era necesario a intervalos de 0.5mg/día, siendo dosis meta 1 mg/día, pero permitiendo llegar a una dosis máxima de 1.5 mg/día en caso necesario, posteriormente se llevaba una semana de lavado, y luego otras 8 semanas de tratamiento activo con la otra sustancia. Tanto en la primera como segunda fase se retiraron del estudio 3 pacientes por efectos adversos tales como náuseas, somnolencia y convulsiones, para un total de 6 pacientes retirados a lo largo del estudio. En este estudio se reportó que ambos

medicamentos fueron exitosos para aliviar los trastornos conductuales, no obstante, cuando los pacientes recibieron risperidona, mostraron notablemente mayor mejoría que cuando recibieron haloperidol, esta respuesta se documentó tanto en el total como en los subtotales de las escalas BEHAVE-ADK, CMAI-K y CGI-C. También se vio una menor tendencia a presentar SEP con la risperidona y una mayor mejoría en la agresividad de los pacientes (6).

Figura 2. Presentación esquemática del estudio.

Fuente: por Suh et al. A Randomized, Double-Blind, Crossover Comparison of Risperidone and haloperidol in Korean Dementia Patients with Behavioral Disturbances.

Tabla 8. Diferencias en la eficacia de risperidona y haloperidol en el tratamiento de pacientes con trastornos de conducta por síndrome demencial de acuerdo a los cambios en las escalas de BEHAVE-AD-K, CMAI-K, y CGI-C.

Assessment	risperidona N=114		haloperidol N=114		Diferencia
	Línea Basal	Punto Final	Línea Basal	Punto Final	P
BEHAVE-AD-K Puntaje Total	19.2 (0.7)	12.0 (0.5)	19.2 (0.8)	14.5 (0.6)	0.004
Psicosis	8.3 (0.4)	4.6 (0.3)	8.0 (0.4)	6.0 (0.3)	0.582
Alteración de Actividad	3.8 (0.2)	2.7 (0.2)	3.8 (0.2)	3.0 (0.2)	0.858
Agresividad	3.1 (0.2)	2.0 (0.1)	3.2 (0.2)	2.3 (0.1)	0.002
Alteración del Ritmo Diurno	0.9 (0.1)	0.4 (0.1)	0.7 (0.1)	0.5 (0.1)	0.038
Alteraciones Afectivas	0.7 (0.1)	0.2 (0.1)	0.5 (0.1)	0.3 (0.1)	0.248
Ansiedad y Fobias	2.5 (0.2)	2.2 (0.1) 1	2.3 (0.2)	2.4 (0.1)	<0.0001
CMAI-K Puntaje Total	89.3 (1.9)	75.1 (1.7)	89.4 (2.0)	83.5 (1.8)	<0.0001
Comportamiento Agresivo	22.2 (0.6)	18.2 (0.5)	23.6 (0.7)	20.3 (0.5)	0.001
Comportamiento Físico no Agresivo	17.2 (0.6)	14.8 (0.5)	17.8 (0.5)	16.8 (0.5)	0.024
Comportamiento Verbal Agitado	15.1 (0.5)	14.0 (0.4)	15.7 (0.5)	15.2 (0.4)	0.002
CGI-C	4	3.9 (0.1)	4	4.2 (0.1)	0.001

Fuente: por Suh et al. A Randomized, Double-Blind, Crossover Comparison of Risperidone and haloperidol in Korean Dementia Patients with Behavioral Disturbances.

Sobre la respuesta en la agresividad en niños y adolescentes con trastornos de la conducta, en un estudio retrospectivo dirigido por Drtílková et al., se examinó la tolerabilidad, eficacia y seguridad de la risperidona en niños y adolescentes con trastornos de la conducta. La muestra incluyó 34 pacientes, 28 internados y 6 en manejo ambulatorio, todos los sujetos cumplían los criterios para trastorno de la conducta como diagnóstico primario basados en los criterios del DSM-IV. Las edades de los pacientes variaban de 5 a 15 años de edad, con una media de 9,74 años. Los pacientes recibieron una muestra de 1.29 mg/día de risperidona por 16,25 días en promedio, y la dosis podía ser aumentada luego de 2 semanas en incrementos de 0,25 mg o 0,50 mg al día en la mañana según el peso del paciente. La respuesta al tratamiento fue supervisada por mejorías en el CGI y el TQ, los cuales monitorean una variedad de respuestas (45).

Los beneficios terapéuticos fueron sostenidos en todos los casos, con progreso en el CGI ($p < 0.05$) y el TQ ($p < 0.05$), se observaron beneficios adicionales como la disminución de tics motores en un sujeto y en la hiperactividad e inatención en sujetos con comorbilidad de TDAH. Algunos efectos adversos observados fueron cansancio, somnolencia y cefalea, en general los efectos secundarios fueron leves y transitorios, ningún sujeto desarrollo SEP. Los datos de este estudio sugieren que un tratamiento con risperidona a bajas dosis y titulación de la misma en caso necesario, puede aminorar los síntomas de los trastornos de conducta y evitar la aparición de SEP (45).

En otro estudio hecho por Croonenberghs et al., para determinar a larga data la efectividad y seguridad de la risperidona en niños y adolescentes, de 5 a 14 años, con un seguimiento por un año, con diagnósticos de trastornos de la conducta e inteligencia sub promedio (diagnósticos de trastorno oposicionista desafiante o trastorno de la conducta no especificado con una puntuación de ≥ 24 en la N-CBRF, diagnóstico de retraso mental leve, retraso mental moderado o inteligencia funcional limítrofe y una puntuación de ≤ 84 en la VABS), reclutados de escuelas y centros residenciales. Para este estudio se hizo un periodo de exclusión a respondedores a placebo, donde los sujetos que en 3 días de tratamiento con placebo respondían se excluían del estudio, esto documentado con puntuación ≤ 24 en la sub escala de problemas de conducta de la N-CBRF o ≥ 84 en la VABS, finalmente se reclutaron 589 pacientes, de los cuales 504 entraron al estudio, entre las razones por las cuales se rechazaron sujetos fueron no elegibilidad (60), falta del consentimiento (11), perdida del seguimiento (8), no adherencia (3) y otras razones (3). De los 504 sujetos que entraron al ensayo, lo completaron 367 (73%), razones para no completarlo fueron: efectos adversos en 43 (8,5%), pérdida del seguimiento en 26 (5,2%), retiro del consentimiento en 22 (4,4%), falta de respuesta en 18 (3,6%), no adherencia en 17 (3,4%), por otras razones menos del 2,4% (28).

Se trataron a los sujetos con risperidona líquida, en dosis de 0.01 mg/kg/día los días 1 y 2 y 0.02 mg/kg/día en el día 3. Posteriormente, las dosis podían

aumentarse semanalmente u otros intervalos juzgados por el clínico tratante, los incrementos no excedían 0.02 mg/kg/día, y la dosis máxima utilizada fue de 0.06 mg/kg/día. Otras medicaciones con efectos psicoestimulantes se permitieron si eran para tratar TDAH comórbido y el paciente los estuviera usando 30 días previos al inicio del estudio, lo mismo con tratamientos para favorecer el sueño. Medicamentos para control de SEP fueron retirados previo inicio de la investigación y se indicaban luego si eran necesarios (28).

La dosis más frecuente utilizada para este análisis fue de 1.6 ± 0.03 mg/día, la dosis media fue de 1.5 mg/día (en un rango de 0.1–4.3 mg/día). La duración media del tratamiento fue de 307.3 ± 5.0 días (en un rango de 1–505 días). Los efectos adversos fueron leves o moderados generalmente, Enel que el más común fue somnolencia (30%), rinitis (27%) y cefalea (22%). Efectos secundarios que resultaron en la salida de pacientes del estudio en 3 o más sujetos fueron aumento del peso, aumento del apetito, ginecomastia, somnolencia y cefalea. La severidad de SEP fue leve y disminuyó tras cada intervención, 5 sujetos (1%) requirieron medicación antiparkinson y 6 (1%) fueron retirados del estudio por SEP, dos sujetos (menos del 1%) desarrollaron discinesia tardía que resolvió a las pocas semanas de discontinuar la medicación. Hubo aumentos transitorios de los niveles de prolactina sobre el nivel normal en 205 masculinos y 26 femeninas, así como eventos adversos debidos a niveles elevados de prolactina que se documentaron en 32 pacientes,

donde lo más común fue ginecomastia en 22 masculinos y 3 femeninas, 8 sujetos resolvieron la ginecomastia durante el estudio sin intervención, otras alteraciones incluyeron alteraciones del ciclo menstrual (6 sujetos) y galactorrea (1 sujeto) (28).

Sobre los resultados obtenidos, se notó una mejoría en cada medición en la sub escala de problemas de conducta de la N-CBRF, y la puntuación media paso de 32.9 ± 7.5 documentado al inicio del estudio a 17.0 ± 11.0 al final de este estudio. El cambio al final del estudio fue de -15.8 ± 0.5 ($p < .001$). Esto representa 48% de disminución en la puntuación final. Los cambios principales se hicieron visibles en la semana 1 a la semana 4, y luego se mantuvieron en los subsecuentes 11 meses. También hubo significantes mejorías en las sub escalas de comportamiento social positivo y problemas de comportamiento de la N-CBRF. En la escala CGI, al inicio del estudio 72% de los pacientes mostraban síntomas extremadamente severos y para el final de la investigación solo 12%, un 66% fueron reportados como no enfermos o leves síntomas (28).

Con los resultados de este estudio, Croonenberghs et al. documentaron con ayuda de 500 sujetos con desordenes del comportamiento disruptivo, tras recibir risperidona por aproximadamente 1 año, como en general es una terapia efectiva y segura. En general, la risperidona fue segura, bien tolerada y efectiva

para reducir la severidad de los síntomas, y los efectos terapéuticos se lograron mantener en el tiempo (28).

En un estudio realizado por Armenteros et al., se evaluó la respuesta de la risperidona como terapia de aumento en pacientes niños con TDAH con resistencia a la respuesta con otros tratamientos. Para este análisis, se tomó una muestra de 25 sujetos de edades comprendidas entre los 7 y 12 años de edad portadores de TDAH diagnosticado según los criterios del DSM-IV y con comportamientos agresivos significantes de al menos 3 actos agresivos en la semana previa al estudio y en el que, al menos 2 de esos actos fueran agresión contra otras personas, objetos o a sí mismos. La investigación fue realizada durante un periodo de 28 días donde se hizo un estudio doble ciego y donde se les dio terapia de aumento de tratamiento con risperidona o placebo a los sujetos, quienes previamente estaban siendo tratados con medicación estimulante a una dosis constante al menos 3 semanas previas al estudio. Se excluyó de este estudio pacientes con componentes de agresividad de subtipo afectivo o impulsivo, para obtener un resultado de 0 o menor en una versión modificada del *Aggression Questionnaire Predatory-Affective Index*. Otro criterio de inclusión fue obtener un CGI de 4 (moderada) y una prueba de coeficiente intelectual igual o mayor a 75 (46).

De los participantes, 13 sujetos quedaron enlistados en el grupo de placebo y 12 en el grupo tratados con risperidona. Se encontraron otras comorbilidades en los sujetos como trastorno desafiante (N=13), trastorno de la conducta (N=6), trastorno de ansiedad por separación (N=3) y trastorno de ansiedad generalizada (N=1). De los sujetos, 15 recibían tratamiento con metilfenidato en dosis dentro del rango de 18-54 mg/día y 10 sujetos recibían sales mixtas de anfetamina en rango de dosis de 10-40 mg/día. En ambos grupos hubo abandono de un sujeto por no seguir el protocolo del estudio (46).

Se utilizaron las escalas de CAS-P y CAS-T para medir la respuesta al aumento con risperidona, tanto al día inicial como al final del ensayo. La CAS-P también se utilizó en todas las visitas. Otras medidas fueron las escalas CGI-I y CGI-S. También se realizó un extenso monitoreo en búsqueda de efectos adversos, que incluía una lista de revisión de 73 ítems que abarcaban posibilidades de efectos secundarios y su severidad. Los pacientes seleccionados para este estudio se asignaron de forma aleatoria a los grupos de tratamientos, de forma doble ciega, a ser tratados con dosis flexibles de risperidona o placebo. La dosis de sus tratamientos psicoestimulantes si se mantuvieron constantes. La dosis inicial de tratamiento fue de 0.5 mg/día en horas sueño, que luego se incrementó semanalmente en 0.5 mg/día, hasta alcanzar un máximo de 2 mg/día, en caso de efectos adversos severos se disminuyó 0.5 mg/día o en

múltiplos de esa dosis. No se permitieron otros medicamentos concomitantes (46).

Se obtuvieron resultados que manifestaban una diferencia estadística significativa, el 100% de los usuarios en el grupo de risperidona mejoró para la semana 4, y 77% del grupo de placebo tuvo un progreso, las mejorías se obtuvieron en los puntos de agresión contra otros y agresión contra uno mismo, no hubo diferencias en agresión verbal, contra animales y objetos, física provocada o subescalas de agresión física iniciada. No se encontraron diferencias en la puntuación total de CAS-T o sus subescalas, y solo el 27% de los sujetos con risperidona mejoraron en más del 30% desde el inicio hasta la semana 4. Para el CAS-P no se encontró interacción significativa entre el grupo de tratamiento y el tiempo. Se observó un cambio a lo largo del tiempo para la puntuación total y para todas las subescalas, ya que las puntuaciones para ambos grupos disminuyeron desde el inicio hasta la semana 4. Para el CGI-S y CGI-I, no se encontraron efectos significativos desde el inicio hasta el punto final entre los grupos de tratamiento. Ambos grupos disminuyeron de un poco más que un puntaje promedio de 4.5 en la línea de base a un puntaje promedio de 3.2 en el punto final, pero el cambio no fue significativo. La medicación con risperidona fue generalmente bien tolerado. La tasa general de eventos adversos fue algo mayor en el grupo placebo (76.9%), en comparación con el grupo de risperidona (58.3%) (46).

Como se logra analizar de los resultados, vemos que en este estudio hubo una alta respuesta al efecto placebo en los sujetos. Los autores relacionan como posibles causas de esto que hay más factores externos que se involucran en la agresividad en los niños, especialmente los portadores de TDAH que influyen en la suma de efectos para detonar la agresividad, y estos efectos no los contemplaron en medida de que hay muy escasa literatura sobre la agresividad en niños. La terapia con aumento de risperidona en general fue bien tolerada, además de que otro posible sesgo de los datos que puede influenciar los resultados fue la muestra obtenida inicial de sujetos, la cual fue pequeña, lo cual impidió medir otras variables o que variables esperadas, dieran resultados distintos a otros estudios, como el efecto adverso de ganancia de peso, donde en esta investigación no estuvo presente con importancia estadística a diferencia de otros con uso de risperidona en niños. Finalmente, los autores del estudio indican que, aunque hubo una diferencia estadísticamente significativa en producir una respuesta moderada en la disminución de síntomas y comportamientos agresivos (con base en la escala CAS-P) con el uso de risperidona sobre el placebo en niños con TDAH previamente medicados con psicoestimulantes, clínicamente esta respuesta no es apreciable como mayor beneficio y se recomienda realizar más ensayos para obtener datos en poblaciones mayores. En las conclusiones los autores no mencionan recomendar o no el uso de risperidona en este contexto, de lo cual se infiere que los datos son insuficientes para avalarlo (46).

Tabla 9. Comparaciones entre sujetos que reciben risperidona y sujetos que reciben placebo en el CAS-P y CAS-T.

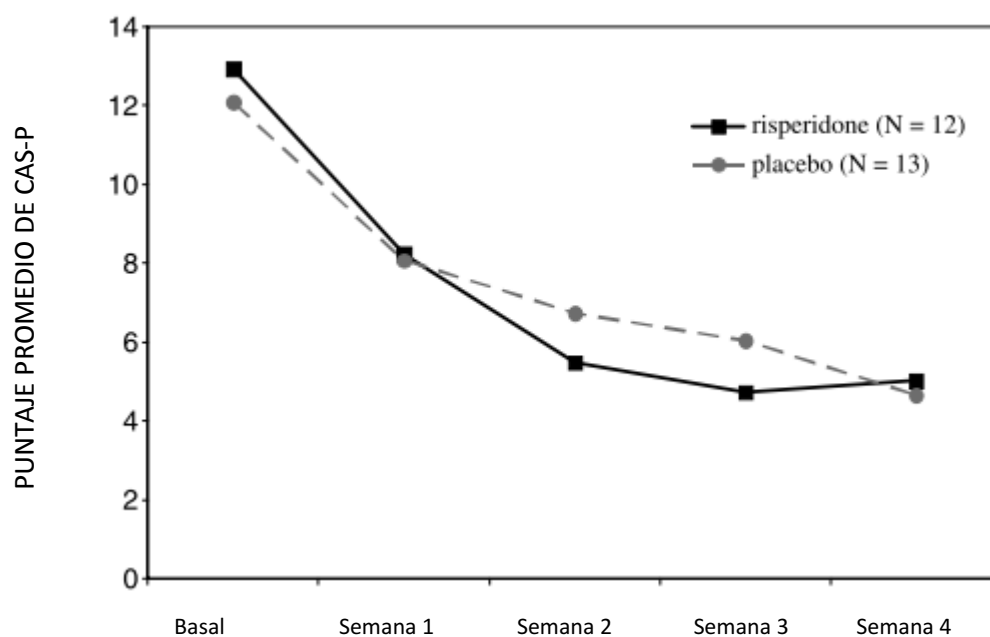
Variable	Categoría	risperidona (N=12)	placebo (N=13)	Estadística (df)
CAS-P total score	≥30% change	12 (100%)	10 (77%)	$\chi^2_1 = 4.3^*$
	<30% change	0	3 (23%)	
CAS-P Verbal	≥30% change	8 (67%)	12 (92.3%)	$\chi^2_1 = 2.7$
	<30% change	4 (33%)	1 (7.7%)	
CAS-P Animals and Objects	≥30% change	9 (75%)	7 (54%)	$\chi^2_1 = 1.2$
	<30% change	3 (25%)	6 (46%)	
CAS-P Provoked	≥30% change	10 (83%)	10 (77%)	$\chi^2_1 = 0.16$
	<30% change	2 (17%)	3 (23%)	
CAS-P Initiated	≥30% change	7 (58%)	9 (69%)	$\chi^2_1 = 0.32$
	<30% change	5 (42%)	4 (31%)	
CAS-T Total	≥30% change	3 (27%)	7 (54%)	$\chi^2_1 = 1.8$
	<30% change	8 (73%)	6 (46%)	
CAS-T Verbal	≥30% change	3 (27%)	5 (38%)	$\chi^2_1 = 0.34$
	<30% change	8 (73%)	8 (62%)	
CAS-T Animals and Objects	≥30% change	2 (18%)	5 (38%)	$\chi^2_1 = 1.2$
	<30% change	9 (82%)	8 (62%)	
CAS-T Physical	≥30% change	1 (9%)	2 (15%)	$\chi^2_1 = 0.22$
	<30% change	10 (91%)	11 (85%)	

Nota: Se encontró una puntuación constante para la subescala de Armas de CAS-; por lo tanto, no se pudo calcular un χ^2 . Un sujeto en risperidona no tenía una evaluación en el CAS-T.

* $p < .05$.

Fuente: Armenteros JL, Lewis JE, Davalos M. Risperidone augmentation for treatment-resistant aggression in attention-deficit/hyperactivity disorder: A placebo-controlled pilot study. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.

Figura 3. Escala total de agresión infantil (CAS-P), puntajes totales a lo largo de 4 semanas en niños con agresión resistente al tratamiento y trastorno por déficit de atención / hiperactividad que recibieron risperidona o placebo como aumento al tratamiento psicoestimulante.



Fuente: Armenteros JL, Lewis JE, Davalos M. Risperidone augmentation for treatment-resistant aggression in attention-deficit/hyperactivity disorder: A placebo-controlled pilot study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*.

5.4 EFICACIA EN LA RESPUESTA A LA RISPERIDONA COMBINADO CON TEC PARA EL MANEJO DE LA AGRESIVIDAD.

En un estudio japonés, realizado por Shigero Hirose et al., se examinó la respuesta del uso de TEC en combinación con risperidona para el manejo de la agresividad en pacientes portadores de esquizofrenia. Este estudio nace como una necesidad al vacío de información sobre la respuesta en el control de la agresividad con TEC, ya que sobre este síntoma específico rara vez se reporta en las publicaciones, por lo tanto, este equipo de especialistas realizó un ensayo con 10 pacientes esquizofrénicos altamente agresivos. Se le dio a los sujetos terapia electroconvulsiva bilateral por aproximadamente 5 sesiones semanales en conjunto con risperidona, lo cual es una frecuencia mayor a la usual que suele ser de 2 a 3 sesiones por semana, la media de sesiones recibidas fue de 6.6 sesiones (rango de 5 a 9 sesiones). El diseño de la investigación consistió en obtener una muestra de 10 pacientes masculinos institucionalizados en un centro psiquiátrico entre octubre de 1997 y abril de 1999, los comportamientos agresivos que mostraban generalmente eran de golpear o patear a miembros de sus familias, además, todos los sujetos cumplían criterios del DSM-IV para esquizofrenia, ninguno tenía patología dual con abuso de drogas o trastornos de personalidad. Se utilizó la escala BPRS para medir su nivel de hostilidad, 6 sujetos mostraban conductas agresivas y síntomas positivos por más de 1 mes previo hospitalización y 4 de ellos mostraban conductas agresivas 6 meses previo hospitalización. Todos los

pacientes iniciaron la TEC a los dos días de ser hospitalizados, y recibían TEC cada día durante 5 días seguidos y luego 2 días de descanso. Este régimen de dosificación se obtuvo de la experiencia de práctica usual con pacientes agresivos en el centro de admisión. Los pacientes se anestesiaron con 50 mg de tiamilal intravenoso y los electrodos se colocaron de forma bitemporal, se administró una corriente de 110v con frecuencia de 60Hz por 3 segundos. La duración de la convulsión motora monitorizada por observación clínica en los sujetos usualmente alcanzo los 24-35 segundos. Se administró risperidona desde el primer día de internamiento, la media de la dosis alcanzada fue de 6mg/día (47).

El comportamiento agresivo en 5 de 6 pacientes que mostraban síntomas positivos fue rápidamente disminuyéndose a los 12 días. Cuatro sujetos a los 10 días ya no mostraban rastro alguno de síntomas positivos. Los efectos de esta terapia combinada duraron al menos 6 meses en 9 de los 10 pacientes. El comportamiento agresivo logró eliminarse en 9 de los 10 sujetos, luego de que fueran necesarias un total de 5 a 9 sesiones de TEC para eliminar los comportamientos agresivos en los que lograron responder completamente. Así mismo, un paciente presentó reducción de sus comportamientos agresivos, pero no se logró eliminar completamente este síntoma, así como también otro de los pacientes presentó a los 5 meses de seguimiento 2 episodios de ira moderada, pero sus familiares no reportaron mayores problemas de manejo.

Además, un participante discontinuó el seguimiento a los 4 meses ya que argumentaba que no ocupaba controles. Finalmente, 7 de los 10 sujetos presentaron efectos adversos como pérdida de memoria a corto plazo, desorientación en tiempo, confusión y cefalea, la confusión desapareció luego de 30 min a 1 hora de aplicada la sesión de TEC, los demás síntomas desaparecieron al termino de 2 semanas, solo 4 pacientes duraron de 1 a 2 meses en no tener pérdidas de memoria a corto plazo (47).

Estos resultados sugieren que la combinación de TEC con risperidona hace que los pacientes respondan rápidamente y dejen de ser agresivos, además, en 4 pacientes de forma adicional al rápido manejo de su agresividad dejaron de mostrar síntomas positivos velozmente. Los resultados indican también que la agresividad en los pacientes esquizofrénicos se muestra más como un síntoma primario de la misma y no como un síntoma secundario a los síntomas positivos (47).

5.5 EVENTOS ADVERSOS SEVEROS DEL USO DE RISPERIDONA

Con el aumento en el uso de antipsicóticos en los ancianos, se ha enfatizado el perfil de seguridad de los antipsicóticos y se han planteado fuertes preocupaciones sobre si el riesgo de accidente cerebrovascular isquémico difiere entre risperidona y otros fármacos. Para obtener respuestas a estas interrogantes, se han conducido varios estudios en tiempos recientes, alrededor del año 2003, las advertencias del *black box* sobre el aumento del riesgo de mortalidad con AA de la FDA de los EE. UU.; basadas en ensayos clínicos con pacientes demenciados de edad avanzada, el patrón de prescripción de AA había disminuido drásticamente. Con risperidona se observó que incrementa el riesgo de eventos adversos cerebrovasculares en los ancianos según el estudio inicial de Percudani et al (48). Sin embargo, otro estudio realizado por Herrmann et al. (49), no pudieron mostrar un aumento estadísticamente significativo del riesgo de accidente cerebrovascular de la risperidona en comparación con otros antipsicóticos típicos. Estos estudios contenían grandes sesgos porque los estudios agrupaban las drogas en sus categorías y no hacían comparación directa entre medicamentos. Otra limitación fue que el estado subyacente, incluidas las comorbilidades, los diagnósticos psiquiátricos y los medicamentos concomitantes, eran bastante diferentes para los usuarios de cada medicamento, y esto podría haber sido causado por el sesgo de selección del tratamiento y la posible confusión en el estudio observacional.

En tiempos más recientes, en Corea, un estudio realizado por Shin Ju Young et al. (50), en 2015, comparó el riesgo de accidente cerebrovascular isquémico entre pacientes de edad avanzada que toman risperidona y haloperidol. Este estudio se trata de un cohorte retrospectivo utilizando la base de datos del Servicio de Revisión y Evaluación de Seguros de Salud de Corea (HIRA), aplicando un análisis de propensión coincidente. La base de datos HIRA contiene toda la información sobre la utilización de la atención médica y los medicamentos recetados para aproximadamente 50 millones de coreanos (48).

El cohorte consistió en pacientes de edad avanzada a quienes se les recetó recientemente haloperidol o risperidona entre el 1 de enero de 2006 y el 31 de diciembre de 2009. Los criterios de inclusión fueron los siguientes: (1) edad mayor de 64 años y menor de 100 años, (2) pacientes sin recetas de antipsicóticos en los 365 días anteriores al ingreso al estudio, (3) pacientes que visitaron al menos un hospital o clínica ubicada en Corea. Los criterios de exclusión fueron: (1) pacientes con enfermedades cerebrovasculares previas, isquemia cerebral transitoria o tumores cerebrales durante los 365 días anteriores, (2) un diagnóstico de accidente cerebrovascular isquémico registrado el mismo día que la primera receta antipsicótica, (3) pacientes que recibieron antipsicóticos no orales (preparación inyectable o de depósito) (50).

Los sujetos de estudio fueron seleccionados por coincidencia de puntaje de propensión. El resultado se definió como la primera hospitalización por accidente cerebrovascular isquémico. Se utilizaron modelos de regresión de Cox para estimar la razón de riesgo y los intervalos de confianza del 95% para el accidente cerebrovascular isquémico con haloperidol en comparación con el uso de risperidona. La exposición comienza en la fecha de la primera receta antipsicótica después del período de elegibilidad. Los pacientes que detuvieron sus medicamentos por más de 60 días se consideraron descontinuados y se supuso que la exposición a un antipsicótico duraría 60 días después de la prescripción final en un curso continuo de tratamiento. Para calcular la dosis diaria promedio prescrita de antipsicóticos (PDD) para cada individuo, se multiplicó la cantidad de píldoras prescritas por la potencia de la tableta y la dividimos por el número de días de suministro. Los sujetos del estudio fueron observados hasta su primera hospitalización por accidente cerebrovascular isquémico. Se descontinuaron del estudio sujetos que: (1) cambiaron a otro antipsicótico, (2) interrumpieran por discontinuación del tratamiento, (3) completaran el periodo de observación de 60 días luego del último día del estudio, (4) o fallecieran (50).

La técnica estadística usada por ellos fue el apareamiento por puntaje de propensión. Esta es una técnica estadística de coincidencia que intenta estimar el efecto de un tratamiento, por cuenta de las covariables que predicen que

recibe el tratamiento. Intenta reducir el sesgo debido a la confusión de las variables que se pueden encontrar en una estimación del efecto de la medicación obtenido de la simple comparación de los resultados entre unidades que recibieron el tratamiento frente a los que no lo hicieron. Como posibles factores de confusión se establecieron:

- Hipertensión arterial
- Diabetes mellitus
- Fibrilación auricular
- Enfermedad coronaria
- Insuficiencia cardíaca
- Terapia de reemplazo hormonal
- Coagulopatía
- EPOC (como análogo de tabaquismo)
- Uso de medicación anticoagulante, antiplaquetario u otros antitrombóticos
- Endocarditis
- Cardiopatía valvular.
- Infarto agudo de miocardio

- Tirotoxicosis
- Neumonía
- Tromboembolismo

Los riesgos de accidente cerebrovascular isquémico se compararon con el uso de modelos de regresión de Cox. Para este estudio se identificó un total de 44232 pacientes entre enero de 2006 y diciembre de 2009 antes de la coincidencia de puntaje de propensión. Entre estos pacientes, 19564 se mantuvieron bajo medicación con haloperidol y 24668 eran nuevos usuarios de risperidona. Después de la coincidencia de puntaje de propensión, 14103 pacientes en cada grupo fueron seleccionados como los sujetos de estudio final (50).

En general, la tasa de incidencia fue mayor para los usuarios de haloperidol en comparación con los usuarios de risperidona (6.43 por 1000 años-persona versus 2.88 por 1000 años-persona). Se observó un riesgo sustancialmente mayor en los usuarios de haloperidol (HR ajustada = 2.02, IC 95%, 1.12–3.62). Por lo tanto, los autores concluyen que la evidencia mostró que el haloperidol se debe prescribir en ancianos con precaución (50).

En otro estudio por Shin, Ju Young et al., del 2013, se comparó el riesgo de sufrir un AVC con el uso de risperidona, quetiapina y olanzapina, así mismo los autores de esta publicación realizaron un estudio cruzado de casos para evaluar el riesgo comparativo de accidente cerebrovascular isquémico asociado con el uso de risperidona, quetiapina Y olanzapina en pacientes geriátricos utilizando la base de datos del Servicio de Evaluación y Evaluación de Seguros de Salud de Corea (51). Los autores determinan como una ventaja que al ser los individuos su mismo grupo control, se eliminan los sesgos introducidos por las variables de confusión, como sucedió en los estudios iniciales que evaluaban el riesgo de los AA para sufrir un AVC.

Los casos incluyeron pacientes de edad avanzada (mayores a 64 años) que habían experimentado su primera hospitalización por accidente cerebrovascular isquémico desde julio de 2005 hasta junio de 2006 y que habían estado sin enfermedades cerebrovasculares previas o isquemia cerebral transitoria. Se evaluaron las exposiciones a risperidona, quetiapina Y olanzapina durante los 30 días previos al episodio de accidente cerebrovascular. Posteriormente, se establecieron dos períodos de control con longitudes que fueron las mismas que los períodos de peligro. Los *odds ratios* ajustados (aOR) con intervalos de confianza del 95% se estimaron mediante regresión logística condicional y se identificaron un total de 1601 casos de accidente cerebrovascular isquémico

con una edad media de 75,6 (\pm 6,7) años, de los cuales 933 (58,3%) eran mujeres (51).

Los resultados arrojaron un riesgo mayor de casi 4 veces de padecer de padecer un accidente cerebrovascular isquémico, este se asoció con el uso de risperidona (aOR = 3.5, IC 95% 3.3–4.6) y quetiapina (aOR = 2.7, IC 95% 2.0–3.6) durante los 30 días previos al accidente cerebrovascular: sin embargo, no se observó un riesgo significativo con olanzapina (aOR = 1.2, IC 95% 0.7–2.0). El aumento del riesgo de accidente cerebrovascular en pacientes con demencia, evaluado dentro de los 30 días posteriores a la exposición, también se observó con el uso de olanzapina. Sin embargo, la muestra de usuarios de olanzapina era pequeña y de baja potencia por lo cual los autores no concluyen sobre su riesgo, pero si lo hacen para risperidona y quetiapina (51).

CAPITULO VI

6.1 CONCLUSIONES

- La agresividad es un síntoma frecuente de muchas enfermedades mentales cuyo manejo trae importantes repercusiones para el paciente, la familia y los cuidadores, con un alto impacto en los costos en el sistema de salud.
- Existen diferentes tipos de conductas agresivas de las cuales es necesario conocer, diferenciar y cuantificar por medio de escalas para decidir entre un manejo agudo o crónico de las mismas.
- La etiología de la agresividad es variada y es importante hacer la diferenciación entre causas orgánicas, psiquiátricas, reactivas y tóxicas para establecer el tratamiento más adecuado para cada una.
- Existen estructuras cerebrales conocidas involucradas en la conducta agresiva como lo son el hipotálamo, la amígdala y la corteza prefrontal, así como disfuncionalidad en la neurotransmisión dopaminérgica-

serotoninérgica. La mayoría de tratamientos actuales y en futuro desarrollo, parten del conocimiento de la disfuncionalidad de los mismos.

- Antipsicóticos atípicos son empleados con frecuencia en el tratamiento de la conducta agresiva crónica esto debido a que presentan menor número de efectos adversos extrapiramidales lo que los hace un tratamiento más sostenible a largo plazo.
- La acción de la risperidona sobre la neurotransmisión dopaminérgica-serotoninérgica, que son los neurotransmisores mayormente involucrados en general de la conducta agresiva, parece ser el mecanismo principal de acción farmacológica que contribuye a la disminución de esta.
- La mayoría de los estudios sobre los efectos de la risperidona se centran en investigar sobre población caucásica. Es importante seguir estudiando este medicamento, para saber sobre si mantiene sus efectos en otras poblaciones distintas, incluyendo la autóctona.

- La risperidona, desde sus inicios, documentó ser un buen tratamiento antipsicótico para el manejo de los síntomas positivos y levemente beneficioso sobre los síntomas negativos de la esquizofrenia.
- En sus inicios pocos estudios demostraron sobre su efecto en síntomas específicos como la agresividad.
- La risperidona tiene mejor perfil para el manejo de los síntomas relacionados con la agresividad que el haloperidol y el placebo en los pacientes adultos portadores de un trastorno psicótico como enfermedad principal.
- La agresividad parece ser un síntoma en los trastornos psicóticos independiente de la psicosis, que se puede ver exacerbado o no por el tipo de contenido de los síntomas positivos.
- La risperidona tiene efectos antiagresivos inferiores a la clozapina en pacientes portadores de un trastorno psicótico como diagnóstico principal, que son resistentes al tratamiento.

- En poblaciones adultas con discapacidad intelectual, la risperidona ayuda al manejo de las conductas agresivas a dosis altas, las dosis bajas no documentan mejoría en comparación al placebo.
- La risperidona demostró en pacientes adultos mayores con síndrome demencial ser un tratamiento efectivo para el control de la agresividad, con una respuesta rápida a bajas dosis y resultó ser más eficaz que el haloperidol y el placebo.
- La risperidona, también mostro ser efectivo para tratar la agresividad en niños y adolescentes con diagnósticos de trastornos de la conducta (trastorno oposicionista desafiante, trastorno de la conducta no especificado) e inteligencia sub-promedio (retraso mental leve, retraso mental moderado o inteligencia funcional limítrofe).
- La risperidona no demostró ser eficaz para tratarlas conductas agresivas en niños y adolescentes portadores de TDAH.
- La terapia combinada de risperidona y TEC, demostró ser efectiva velozmente para el control de las conductas agresivas en pacientes portadores de esquizofrenia.

- El riesgo de un AVC con el uso de risperidona en población geriátrica es 4 veces mayor en comparación con adulto mayores que no toman AA.
- La evidencia demostró que el haloperidol se debe prescribir en ancianos con precaución ya que produce más accidentes vasculares isquémicos en población adulta mayor con síndrome demencial que la risperidona.
- olanzapina demostró tener un mejor perfil de seguridad que la risperidona en lo que es la incidencia de un AVC.

BIBLIOGRAFÍA

1. Singh AN, Matson JL, Cooper CL, Dixon D, Sturmey P. The use of risperidone among individuals with mental retardation: clinically supported or not? *Res Dev Disabil* [Internet]. 2005 May [cited 2019 Oct 2] 01);26(3):203–18. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0891422204000873>
2. De Deyn PP, Katz IR, Brodaty H, Lyons B, Greenspan A, Burns A. Management of agitation, aggression, and psychosis associated with dementia: A pooled analysis including three randomized, placebo-controlled double-blind trials in nursing home residents treated with risperidone. *Clin Neurol Neurosurg*. 2005;107(6):497–508.
3. De Deyn PP, Buitelaar J. Risperidone in the management of agitation and aggression associated with psychiatric disorders. *Eur Psychiatry* [Internet]. 2006 Jan [cited 2019 Oct 2];21(1):21–8. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924933805002130>
4. Hardan a, Johnson k, Johnson c, Hecznjy b. Case study: risperidone treatment of children and adolescents with developmental disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* [Internet]. 1996 Nov [cited 2019 Oct 2];35(11):1551–6. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0890856709664170>
5. Malone RP, Maislin G, Choudhury MS, Gifford C, Delaney MA. Risperidone treatment in children and adolescents with autism: short- and long-

term safety and effectiveness. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* [Internet]. 2002 Feb [cited 2019 Oct 3];41(2):140–7. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0890856709606560>

6. Suh G-H, Son HG, Ju Y-S, Jcho KH, Yeon BK, Shin YM, et al. a randomized, double-blind, crossover comparison of risperidone and haloperidol in korean dementia patients with behavioral disturbances. *am j geriatr psychiatry* [Internet]. 2004 Sep [cited 2019 Oct 3];12(5):509–16. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1064748112612238>

7. Katz I, Brecher M, Clyde C, Napolitano J. Risperidone in the treatment of psychosis and aggressive behavior in patients with dementia. *Schizophr Res* [Internet]. 1998 Jan [cited 2019 Oct 3];29(1–2):145. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0920996497886689>

8. De Deyn PP, De Smedt G, Brecher M. Psychosis and behavioral disturbances in dementia: Effects of risperidone in 969 patients. *Eur Neuropsychopharmacol* [Internet]. 1998 Nov [cited 2019 Oct 3];8, Supplem:S217. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924977X98803520>

9. da Silva Fragoso VM, Yanaan LH, Araújo-Jorge TC de, Azevedo MJ de, Campos JD de S, Cortez CM, et al. Use of haloperidol and risperidone in highly aggressive Swiss Webster mice by applying the model of spontaneous aggression (MSA). *Behav Brain Res* [Internet]. 2016 Mar [cited 2019 Oct 3]

15;301:110–8. Available from:

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016643281530320X>

10. Buitelaar JK, van der Gaag R-J, Melman CTM. Risperidone in the treatment of aggressive behaviour disorders in adolescents with mild mental retardation. A prospective, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol* [Internet]. 1998 Nov [cited 2019 Oct 3];8, Supplem:S296. Available from:

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924977X98805786>

11. Frazier JA, Meyer MC, Biederman J, Wozniak J, Wilens TE, Spencer TJ, et al. Risperidone treatment for juvenile bipolar disorder: a retrospective chart review. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* [Internet]. 1999 Aug [cited 2019 Oct 3];38(8):960–5. Available from:

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0890856709629774>

12. Williams SK, Scahill L, Vitiello B, Aman MG, Arnold LE, McDougle CJ, et al. Risperidone and adaptive behavior in children with autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* [Internet]. 2006 [cited 2019 Oct 3];45(4):431–9. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0890856709620633>

13. National Institute For Clinical Excellence. Violence, The short-term management of disturbed/violent behaviour in in-patient psychiatric settings and emergency departments. Clinical Guidelines [Internet]. 2005 [cited 2019 Oct 4]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21834187>

14. Krug EG, Mercy JA, Dahlberg LL, Zwi AB. The world report on violence and health. *THE LANCET* [internet] •. 2002 [cited 2019 Oct 4]:360(9339):1083-1088. Available from: www.thelancet.com

15. Ostinelli EG, Hussein M, Ahmed U, Rehman FU, Miramontes K, Adams CE. Risperidone for psychosis-induced aggression or agitation (rapid tranquillisation). *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2018 [cited 2019 Oct 4];(4). Available from: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009412.pub2>

16. Ebert MH. Essential Psychopharmacology. *J Clin Psychiatry*. 1998;59(5):258.

17. Malone RP, Maislin G, Choudhury MS, Gifford C, Delaney MA. Risperidone treatment in children and adolescents with autism: short- and long-term safety and effectiveness. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* [Internet]. 2002 [cited 2019 Oct 4];41(2):140–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/00004583-200202000-00007>

18. De Deyn P, Lemmens P, De Smedt G. Risperidone in the treatment of behavioral disturbances in dementia. *Schizophr Res* [Internet]. 1998 Jan [cited 2019 Oct 4];29(1–2):145. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0920996497886677>

19. Carrasco MÁ, González MJ. Aspectos conceptuales de la agresión: definición y modelos explicativos [Theoretical issues on aggression: concept and models]. *Acción Psicológica*. 2006;4(2):7–38.

20. López O. La agresividad humana. Rev Electrónica "Actualidades Investig en Educ. 2004;4(2):1–13.
21. Freud, Sigmund. Obras completas: Más allá del principio del placer:1920: psicología de las masas y análisis del yo y otras obras. Psicoanal y Teoría la libido (Dos Articul Encicl [Internet]. 2004 [cited 2019 Oct 7];227–54. Available from: http://biblio3.url.edu.gt/Libros/2012/Psicoa_telib.pdf
22. Tyrer P, Oliver-Africano PC, Ahmed Z, Bouras N, Cooray S, Deb S, et al. Risperidone, haloperidol, and placebo in the treatment of aggressive challenging behaviour in patients with intellectual disability: a randomised controlled trial. Lancet [Internet]. 2008 [cited 2019 Oct 8];371(9606):57–63. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673608600720>
23. Schatzbert AF, Nemeroff CB. Tratado de Psicofarmacología. 3rd ed. Barcelona: Elsevier Masson SAS; 2006.
24. Ramirez Gamboa LA. Caracterización del uso de la Risperidona en la Población menor de 18 años atendida en el Hospital Nacional Psiquiátrico durante el año 2008. Universidad de Costa Rica; 2011.
25. OMS. Informe mundial sobre la violencia y la salud. Organización Mundial de la Salud. Organ Mund la salud [Internet]. 2002;(1):3. Available from: https://www.who.int/violence_injury_prevention/violence/world_report/en/abstract_es.pdf

26. Asociación americana de psiquiatría. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. Arlington, VA: American Psychiatric Association, 2013.

27. World Health Organization. ICD-11 Classifications of mental and behavioural disorder: clinical descriptions and diagnostic guidelines. Geneva. World Health Organisation. 2018.

28. Croonenberghs JAN, Fegert JM, Findling RL, De Smedt G, Van Dongen S. Risperidone in children with disruptive behavior disorders and subaverage intelligence: a 1-year, open-label study of 504 patients. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry [Internet]. 2005 Jan [cited 2019 Oct 10];44(1):64–72. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0890856709613435>

29. Kaplan, H. I., Sadock, B. J. Sinopsis de psiquiatría. 11ª edición. Madrid: Panamericana - Williams & Wilkins, 2015.

30. Ortega-Escobar J, Alcázar-Córcoles MÁ. Neurobiología de la agresión y la violencia. Anu Psicol Juridica [Internet]. 2016 [cited 2019 Oct 12];26(1):60–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.apj.2016.03.001>

31. Stahl SM. Psicofarmacología esencial de Stahl. Cuarta edi. Isabel Colbrand 1028050 Madrid, editor. Madrid: Aula Medica; 2013.

32. Calegaro VC, Dotto AB, Freitas D, Brum AB, Valerio AG, Schetinger CC, et al. Aggressive behavior during the first 24 hours of psychiatric admission.

Trends Psychiatry Psychother [Internet]. 2014 [cited 2019 Oct 12];36(3):152–9. Available from: 10.1590/2237-6089-2014-0016%5Cnhttp://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed13&NEWS=N&AN=2015778929

33. World Health Organization. The global burden of disease concept. quantifying environ heal impacts [Internet]. 2002;27–40. Available from: https://www.who.int/quantifying_ehimpacts/publications/en/9241546204chap3.pdf
https://www.who.int/quantifying_ehimpacts/publications/en/9241546204chap3.pdf
https://www.who.int/quantifying_ehimpacts/publications/en/9241546204chap3.pdf

34. De Deyn PP, Buitelaar J. Risperidone in the management of agitation and aggression associated with psychiatric disorders. Eur Psychiatry. 2006;21(1):21–8.

35. Sarrais Oteo F, De Castro-Manglano P. Protocolo de manejo del paciente agitado o violento. Medicine (Baltimore). 2011;10(85):5767–71.

36. Van Gool WA, van de Beek D, Eikelenboom P. Systemic infection and delirium: when cytokines and acetylcholine collide. Lancet [Internet]. 2010 [cited 2019 Oct 14];375(9716):773–5. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61158-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61158-2)

37. Hernández DP, Orrego M, Prinzo H, Martínez F, Medina PC, Pollo E. Tratamiento neuroquirúrgico de la agresividad irreductible: hipotalamotomía posteromedial estereotáxica. Rev Med Urug (Montevideo). 2007;23(2):126–33.

38. Fleminger S, Greenwood RR, Oliver DL. Pharmacological management for agitation and aggression in people with acquired brain injury. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;18(4):CD003299
39. The National Institute for Health and Care Excellence. . NICE Guideline NG10. Violence aggress short-term manag ment heal heal community settings updat ed [Internet]. 2015 [cited 2019 Oct 17];1(1):253. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng10/evidence/full-guideline-70830253%0Ahttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26180871>
40. Marder SR Meibach RC. Risperidone in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* [Internet]. 1994 Jun [cited 2019 Oct 19];151(6):825–35. Available from: <https://doi.org/10.1176/ajp.151.6.825>
41. Peuskens J. Risperidone in the treatment of patients with chronic schizophrenia: a multi-national, multi-centre, double-blind, parallel-group study versus haloperidol. *Br J Psychiatry* [Internet]. 1995 [cited 2019 Oct 21];166(6):712–26. Available from: <https://www.cambridge.org/core/article/risperidone-in-the-treatment-of-patients-with-chronic-schizophrenia-a-multinational-multicentre-doubleblind-parallelgroup-study-versus-haloperidol/DDE33C2C40FB7249F9BEE47AFEAD0CB6>
42. Czobor P, Volavka J, Meibach R. Effect of risperidone on hostility in schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*. 1995;15:243–9. doi: 10.1097/00004714-199508000-00002.

43. Volavka J, Czobor P, Nolan K, Sheitman B, Lindenmayer JP, Citrome L, et al. Overt aggression and psychotic symptoms in patients with schizophrenia treated with clozapine, olanzapine, risperidone, or haloperidol. *J Clin Psychopharmacol*. 2004;24(2):225–8.
44. De Deyn PP, Katz IR, Brodaty H, Lyons B, Greenspan A, Burns A. Management of agitation, aggression, and psychosis associated with dementia: A pooled analysis including three randomized, placebo-controlled double-blind trials in nursing home residents treated with risperidone. *Clin Neurol Neurosurg* [Internet]. 2005 Oct [cited 2019 Nov 7];107(6):497–508. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0303846705000764>
45. Drtílková I, Theiner P, Blazek J. Risperidone in children and adolescents with conduct disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* [Internet]. 2002 Oct [cited 2019 Nov 14];12, Supple:424. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924977X02807350>
46. Armenteros JL, Lewis JE, Davalos M. Risperidone augmentation for treatment-resistant aggression in attention-deficit/hyperactivity disorder: A placebo-controlled pilot study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007 May;46(5):558–65.
47. Hirose S, Ashby J, Mills MJ. Effectiveness of ECT combined with risperidone against aggression in schizophrenia. *J ECT*. 2001;17(1):22–6.
48. Percudani M, Barbui C, Fortino I, Tansella M, Petrovich L. Second-generation antipsychotics and risk of cerebrovascular accidents in the elderly. *J*

Clin Psychopharmacol. 2005;25(5):468–470. doi:
10.1097/01.jcp.0000178414.14685.c4.

49. 29. Herrmann N, Mamdani M, Lanctôt KL. Atypical antipsychotics and risk of cerebrovascular accidents. *Am J Psychiatry*. 2004;161(6):1113–1115. <http://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.161.6.1113>.

50. Shin JY, Choi NK, Lee J, Park MJ, Lee SH, Park BJ. A comparison of risperidone and haloperidol for the risk of ischemic stroke in the elderly: a propensity score-matched cohort analysis. *J Psychopharmacol*. 2015;29(8):903–9.

51. Shin JY, Choi NK, Jung SY, Lee J, Kwon JS, Park BJ. Risk of ischemic stroke with the use of risperidone, quetiapine and olanzapine in elderly patients: A population-based, case-crossover study. *J Psychopharmacol*. 2013;27(7):638–44.